vol. 1

Tratat de
BOLI INFECȚIOASE

sub redacția
EMANOIL CEAUȘU

Sub redacția
Prof. Dr. **Emanoil CEAUȘU**

Tratat de BOLI INFECȚIOASE

VOL. 1

ediție centenar

EDITURA MEDICALĂ
București, 2018

Coperta: Florina Alexe

© Editura Medicală, 2018
„Toate drepturile editoriale asupra ediției românești aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum și la stocarea și prelucrarea în sistem electronic)."

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Tratat de boli infecțioase / sub red. prof. dr. Emanoil Ceauşu - Ed. centenar. – București: Editura Medicală, 2018 -
vol.
ISBN 978-973-39-0847-0
Vol. 1. - 2018 - Conține bibliografie. - ISBN 978-973-39-0850-0

I. Ceauşu, Emanoil (coord.)

616

Redactor: **Dr. Irina BELOIU**
Corectori: **Corina GHINOIU, Mihaela ALEXANDRESCU**
Secretar de redacție: **Maria Elena NEAMȚ**
Tehnoredactor: **Florina ALEXE**

LISTA DE AUTORI

Apostolescu Cătălin – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Ataman Traian – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar ORL, Institutul de Fonoaudiologie şi Chirurgie Funcţională ORL „Prof. dr. D. Hociotă" Bucureşti.

Azoicăi Doina – Prof. univ. dr. UMF „Grigore T. Popa" Iaşi, medic primar epidemiologie, Şef Disciplină „Asistenţa primară a stării de sănătate şi epidemiologie".

Bălteanu Mara-Amalia – Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta" Bucureşti.

Băncescu Adrian – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, Catedra de Epidemiologie, medic primar epidemiologie, Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino" Bucureşti.

Buzoianu Eugenia – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic specialist pediatrie, Departamentul Clinic de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu" Bucureşti.

Calistru Petre Iacob – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Căruntu Florin Alexandru – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila", Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Cârstina Dumitru – Prof. univ. dr. UMF „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca.

Ceaușu Emanoil – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Cinteză Mircea – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar cardiolog, Spitalul Universitar de Urgență București.

Cismaru Cristina Mihaela – Șef de lucrări dr. UMF „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca.

Ciutică Ionel – Șef de lucrări dr. UMF „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca.

Cristea Cristiana – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Cupșa Augustin Mircea – Prof. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Craiova.

Diaconescu Iulian – Conf. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Craiova.

Dobre (Bucșa) Simona – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar pneumolog, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Dorobăț Carmen – Prof. univ. dr. Universitatea „Apolonia" Iași, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Parascheva" Iași.

Epure Veronica – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic specialist ORL, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Sklodowska Curie" București, doctor în Științe Medicale.

Gheorghiță Valeriu – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila" București.

Gherlan George Sebastian – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Hainărosie Răzvan – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar ORL, Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. Dorin Hociotă" București.

Horvat Melinda Milena – Asist. univ. dr. UMF „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca.

Hristea Adriana – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Hurmuzache Mihnea Eudoxiu – Şef de lucrări dr. UMF Iaşi, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi.

Iacob Diana Gabriela – Medic rezident boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Iacob Simona Alexandra – Şef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Jianu Cristian – Medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca.

Lazăr Dragoş Ştefan – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Loghin Isabela – Asist. univ. dr. UMF Iaşi, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi.

Marcu Cristian – Medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli infecţioase Cluj-Napoca.

Marica Constantin – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar pneumolog, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta" Bucureşti.

Miftode Egidia – Prof. univ. dr. UMF „Grigore T. Popa" Iaşi, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi.

Muntean Andrei-Alexandru – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic specialist pneumolog, Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino" Bucureşti.

Muntean Mădălina-Maria – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic rezident microbiologie, Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino" Bucureşti.

Negruţiu Lucian Paul Horea – Prof. univ. dr. UMF „Victor Babeş" Timişoara, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeş" Timişoara

Neguţ Alina – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila", medic specialist boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Nica Maria – Şef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar microbiologie medicală şi medicină de laborator, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Niculescu Irina – Asist. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeş" Craiova.

Olaru D. Ioana – Medic specialist boli infecțioase, London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Pietroșanu Cătălina – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic specialist ORL, Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. Dorin Hociotă" București.

Plești Doina Anca – Prof. univ. dr. Facultatea de Medicină, UMF „Carol Davila" București, medic primar pediatrie, Departamentul Clinic de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu", București.

Popa Gabriela-Loredana – Conf. univ. dr. Facultatea de Medicină Dentară, UMF „Carol Davila" București, medic primar boli parazitare, Clinica Boli parazitare, Spitalul Clinic Colentina București.

Popa Mircea-Ioan – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar microbiologie, director adjunct Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino" București.

Popescu Cornel – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau" București.

Preda Mădălina – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic rezident microbiologie, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino" București.

Preoțescu Liliana – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Rafila Alexandru – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar microbiologie medicală, medicină de laborator, sănătate publică și management sanitar, Șef de laborator Microbiologie, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș" București.

Rusescu Andreea – Medic specialist ORL, Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. Dorin Hociotă" București.

Ruță Simona – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar medicină de laborator, Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau" București.

Săndulescu Oana – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Simion Valentina – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Streinu-Cercel Anca – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Tănăsescu Mihaela – Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" București.

Toderan Andreea – Medic primar medicină de laborator, Laboratorul de Parazitologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Tomescu Șerban – Medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca.

Vancea Geta – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Vasilescu Raluca – Medic primar pneumolog, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Zainea Viorel – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar ORL, Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. Dorin Hociotă" București.

Prefața autorului

Cu mai mult timp în urmă, Domnul Prof. Dr. Alexandru Oproiu mi-a propus coordonarea scrierii unui Tratat de Boli Infecțioase, care să cuprindă experiența specialiștilor de boli infecțioase din centrele universitare din țară, dar și a colegilor din alte specialități în care infecțiile sunt prezente.

Cartea a fost elaborată având la bază conceptul abordării patologiei infecțioase interdisciplinar (medic infecționist, epidemiolog, medic de laborator), iar, în funcție de tipul patologiei infecțioase, multidisciplinar (medic infecționist, pneumoftiziolog, otorinolaringolog, neurolog, nefrolog, ATI etc.).

Tratatul se adresează în primul rând medicilor rezidenți și specialiști de boli infecțioase, dar și medicilor din alte specialități în care patologia infecțioasă este prezentă, precum și studenților la medicină, care doresc să-și aprofundeze cunoștințele de boli infecțioase.

Pentru o mai bună înțelegere a noțiunilor teoretice și a modului de aplicare a lor în practica medicală curentă, acestea au fost exemplificate prin cazuri clinice provenite din experiența personală a autorilor.

Mulțumiri tuturor celor care au contribuit, ca autori, la realizarea acestui proiect, dar și maeștrilor noștri, de la care am învățat, direct sau prin scrierile elaborate, ceea ce știm și încercăm să transmitem, la rândul nostru, noilor generații de medici.

Mulțumiri conducerii Editurii Medicale pentru inițiativa elaborării unui Tratat de Boli Infecțioase și întregului colectiv al Editurii pentru contribuția deosebită adusă la apariția lui.

Prof. Dr. **Emanoil Ceauşu**

August, 2018

Prefața editorului

Editura Medicală pune la dispoziția medicilor și studenților „TRATATUL DE BOLI INFECȚIOASE", conceput și finalizat de echipele de specialiști care practică această specialitate în prezent.

Bolile infecțioase cauzate de bacterii, virusuri, fungi și paraziți au căpătat în primele două decade ale acestui secol noi manifestări epidemiologice și clinice, precum și noi metode de profilaxie și tratament.

În prezent, au apărut diferențe cu totul deosebite față de trecut în ceea ce privește viteza de răspândire a agenților infecțioși într-un interval redus de timp, dar pe o suprafață teritorială extinsă și cu posibilități facile de răspândire globală. Această stituație poate apărea cu ușurință chiar dacă suntem în era unor progrese semnificative ale biomedicinei și a existenței unor programe de sănătate naționale și globale.

Problema profilaxiei bolilor infecțioase prin vaccinare este prezentată exhaustiv, conform legislației naționale și internaționale, iar capitolul respectiv constituie un ghid valoros pentru includerea în practica oricărui medic, indiferent de specialitate, a promovării acestei metode profilactice.

Circulația rapidă dintr-o extremitate la alta a globului pământesc realizează posibilitatea de transport și diseminare a tuturor agenților etiologici ai bolilor infecțioase și schimbă radical conceptele epidemiologice clasice. Din aceste motive, aspectele epidemiologice actuale trebuie cunoscute de orice medic practician.

Amenințarea siguranței stării de sănătate globală recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății în 2013 o reprezintă rezistența la antibiotice care, nediagnosticată și netratată corespunzător, are efecte letale. Rezistența la antibiotice și antivirale ridică probleme deosebite de diagnostic și tratament în toate infecțiile, astfel că trebuie recunoscută și tratată corespunzător.

În volumul I se regăsesc datele utile pentru diagnosticul și tratamentul infecțiilor otice și sinusale, respiratorii superioare și inferioare

și miocardice. Manifestările clinice ale tuberculozei pulmonare și extrapulmonare cu bacili rezistenți trebuie identificate și diagnosticate din timp, pentru a evita întârzierea tratamentului și posibilitatea de contagiune și diseminare a bolii.

Hepatitele virale acute și cronice constituie o problemă de sănătate de importanță națională. Facilitățile de tratament existente acum, implementate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate, necesită însă o bună înțelegere a indicațiilor, contraindicațiilor, precum și monitorizarea pacienților în timpul tratamentului și după tratament. Toate aceste aspecte sunt redate pe larg în capitolul respectiv.

Considerăm că **Tratatul de boli infecțioase**, care apare sub coordonarea prestigiosului specialist, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu, constituie o lucrare care va contribui la cunoașterea celor mai noi probleme ale acestei specialități, dar care trebuie stăpânite și aplicate de medicii din toate specialitățile.

Prof. Dr. **Al. Oproiu**

Cuprins

NOȚIUNI GENERALE PRIVIND BOLILE INFECȚIOASE – *Cornel Popescu, Emanoil Ceauşu* 1
Forme de manifestare a bolilor infecțioase 5

FLORA MICROBIANĂ A ORGANISMULUI. MICROBIOTA – *Cătălin Apostolescu* 13
Compoziția și distribuția microbiotei 17
Funcțiile microbiotei 23
Microbiota și sănătatea umană 34
Opțiuni terapeutice 38

ETIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE 53
Prionii – *Maria Nica* 53
Taxonomie 53
Epidemiologie și modalități de transmitere 54
Virusurile – *Simona Ruță* 56
Aspecte generale. Clasificare 56
Replicarea virusurilor 60
Mecanismele rezistenței în viroze 65
Patogenia infecțiilor virale 68
Virusuri și cancere 73
Bacteriile 84
Taxonomie și clasificare bacteriană – *Maria Nica* 84
Factorii de patogenitate ai bacteriilor – *Alexandru Rafila* 94
Fungii – *Maria Nica* 105
Taxonomie și clasificare 106
Levuri implicate în patologia infecțioasă. Factori de patogenitate 111
Epidemiologia infecțiilor fungice 114
Paraziții – *Melinda Milena Horvat* 116
Aspecte generale 116
Clasificare 118

APĂRAREA ANTIINFECȚIOASĂ – *Simona Alexandra Iacob, Diana Gabriela Iacob* 129
Imunitatea nativă (înnăscută) 130
Imunitatea adaptativă (câștigată) 136

Deficiențe ale apărării antiinfecțioase 138
Imunodeficiențe primare și implicațiile lor în bolile infecțioase 139
Imunodeficiențe secundare și implicațiile lor în bolile infecțioase 141

EPIDEMIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE – *Adrian Băncescu* 149
Definiție 149
Metoda clinică versus metoda epidemiologică 151
Preocupările epidemiologiei 152
Procesul infecțios 153
Focarul epidemic 157

PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE PRIN VACCINARE – *Doina Azoicăi* 177
Vaccin, vaccinare, vaccinologie 177
Aspecte de etică în practica vaccinării 182
Strategii de vaccinare la nivel global 185
Aspecte practice în vaccinoprevenție 194
Vaccinurile recomandate în prevenirea unor boli infecțioase 204
Vaccinurile recomandate în condiții de călătorie internațională 227
Evaluarea stării persoanei la întoarcerea din călătorie 228

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL BOLILOR INFECȚIOASE 239
Diagnosticul de laborator în infecțiile produse de prioni – *Maria Nica* 239
Diagnosticul de laborator în infecțiile virale – *Simona Ruță* 243
Diagnosticul de laborator în infecțiile bacteriene – *Gabriela-Loredana Popa, Andrei-Alexandru Muntean, Mădălina Preda, Mădălina-Maria Muntean, Mircea-Ioan Popa* 262
Diagnosticul de laborator în infecțiile produse de fungi – *Maria Nica* 274
Diagnosticul parazitologic de laborator – *Andreea Toderan* 287
Diagnosticul parazitozelor intestinale 287
Diagnosticul parazitozelor transmise pe cale sanguină 294
Diagnosticul parazitozelor cu altă localizare 298

FEBRA. HIPERTERMIA. ȘOCUL TERMIC – *Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceaușu* 301
Febra 301
Hipertermia 309
Șocul termic 312

HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE 317
Introducere – *Dumitru Cârstina* 317
Hepatita acută cu virusul hepatitic A – *Augustin Mircea Cupșa, Irina Niculescu* 320
Hepatita acută și cronică cu virusul hepatitic B – *Florin Alexandru Căruntu, Valeriu Gheorghiță* 342
Hepatita acută și cronică cu virusurile hepatitice B și D – *Florin Alexandru Căruntu, Valeriu Gheorghiță* 392
Hepatita acută și cronică cu virusul hepatitic C – *George Sebastian Gherlan, Petre Iacob Calistru* 414
Hepatita acută cu virusul hepatitic E – *Anca Streinu-Cercel, Alina Neguț* 453
Alte virusuri („candidate") cauzatoare de hepatite – *Dumitru Cârstina, Șerban Tomescu, Cristian Marcu, Cristian Jianu* 458

Evaluarea fibrozei hepatice – *Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel* 460
Prezentare generală 460
Etiopatogenia fibrozei hepatice 461
Tehnici și metode de evaluare și stadializare a fibrozei hepatice 462

INFECȚII CARDIOVASCULARE 471
Endocarditele infecțioase – *Egidia Miftode, Carmen Dorobăț, Mihnea Eudoxiu Hurmuzache, Isabela Loghin* 471
Miocardita infecțioasă – *Mircea Cinteză* 506
Pericardita infecțioasă – *George Sebastian Gherlan* 519
Infecțiile intravasculare – *Valentina Simion* 535
Tromboflebite septice 535
Endarterita infecțioasă și anevrismele infecțioase micotice 542

INFECȚII OTICE ȘI SINUSALE 547
Otita externă – *Veronica Epure, Traian Ataman* 547
Otita medie acută – *Veronica Epure, Traian Ataman* 552
Otita medie cronică – *Traian Ataman, Veronica Epure* 560
Otomastoidita acută – *Veronica Epure, Traian Ataman* 566
Otomastoidita cronică – *Veronica Epure, Traian Ataman* 573
Rinosinuzitele acute – *Viorel Zainea, Răzvan Hainăroșie, Cătălina Pietroșanu, Andreea Rusescu* 578
Rinosinuzita acută bacteriană 580
Rinosinuzita fungică 584

INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE 589
Rinita acută – *Liliana Preoțescu* 589
Guturaiul – *Iulian Diaconescu* 591
Faringite și angine acute – *Iulian Diaconescu* 593
Laringita și epiglotita – *Liliana Preoțescu* 598
Laringita 598

INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII INFERIOARE 603
Introducere 603
Traheobronșita acută – *Liliana Preoțescu* 604
Bronșita cronică acutizată – *Liliana Preoțescu* 605
Bronșiectaziile – *Raluca Vasilescu* 608
Bronșiolita acută – *Doina Anca Plesca, Eugenia Buzoianu* 610
Pneumoniile bacteriene – *Cristina Mihaela Cismaru* 618
Pneumonia pneumococică – *Cristina Mihaela Cismaru* 619
Pneumonia cu Haemophilus influenzae – *Cristina Mihaela Cismaru* 626
Pneumonia stafilococică – *Cristina Mihaela Cismaru* 628
Pneumonii cu Klebsiella pneumoniae – *Cristina Mihaela Cismaru* 631
Pneumonia cu Legionella pneumophila – *Cristina Mihaela Cismaru* 632
Pneumoniile cu alți bacili Gram negativi – *Cristina Mihaela Cismaru* 636
Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae – *Geta Vancea* 637
Pneumonia cu Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae – *Geta Vancea* 650
Pneumoniile virale – *Simona Dobre (Bucșa)* 660
Abcesul pulmonar – *Raluca Vasilescu* 671

Pleurezii infecțioase nontuberculoase – *Raluca Vasilescu* 673
Infecțiile pulmonare cu anaerobi – *Ionel Ciutică* 675

TUBERCULOZA PULMONARĂ – *Constantin Marica, Mihaela Tănăsescu, Mara-Amalia Bălteanu* 679
Tuberculoza pulmonară primară 692
Tuberculoza pulmonară secundară 695
Tuberculoza drog-rezistentă (DR-TB) 702

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ – *Adriana Hristea, Ioana D. Olaru* 717

INFECȚII CU MYCOBACTERII NONTUBERCULOASE – *Lucian Paul Horea Negruțiu* 763

NOȚIUNI GENERALE PRIVIND BOLILE INFECȚIOASE

Cornel Popescu, Emanoil Ceaușu

Organismul uman adăpostește la nivelul tegumentului și mucoaselor un mare număr de microorganisme (virusuri, bacterii, fungi, protozoare etc.). Între aceste microorganisme și organismul uman s-a stabilit, în decursul timpului, un anumit tip de relație. În funcție de relația pe care o au cu organismul uman microorganismele sunt:

a) Comensale. Relația este de indiferență (organismele nu favorizează gazda, dar nici nu îi aduc prejudicii).

b) Simbiotice. Relația este favorabilă gazdei (sinteza de vitamine B, K, metabolizarea hranei în intestin, favorizarea absorbției intestinale de grăsimi și colesterol etc.).

c) Patogene. Se dezvoltă pe seama macroorganismului căruia îi aduc prejudicii.

Un grup aparte este reprezentat de microorganismele *condițional patogene (oportuniste).*

Există și microorganisme comensale care, în anumite condiții (deficite imune, biologice etc. ale gazdei), devin patogene.

Un alt grup este reprezentat de microorganismele *saprofite.* Nu se dezvoltă în organismul uman, trăiesc și se multiplică în medii organice aflate în descompunere (cadavre, excremente, plante etc.), producând putrefacția sau fermentația acestora (bacterii, ciuperci etc.). Au un rol important, fiind implicate în numeroase procese naturale, inclusiv în obținerea unor produse alimentare (iaurt, lapte bătut, varză murată, must etc.). Sunt în general nepatogene, dar pot deveni patogene prin unele toxine pe care le secretă.

În filogeneza speciei umane, microorganismele (bacterii, virusuri) au avut o contribuție importantă. Mitocondriile din celula umană sunt resturi bacteriene, iar 7% din genomul uman este reprezentat de structuri virale provenite de la aproximativ 500 de retrovirusuri.

Echilibrul dintre macroorganism și microorganisme poate fi perturbat prin intervenția unor factori legați de macroorganism (scăderea apărării locale sau generale), microorganisme (prezența de microorganisme patogene, exacerbarea virulenței etc.) sau de mediul extern (frig, umezeală, poluare etc.).

Pentru ca un microorganism să poată produce îmbolnăvirea organismului uman, este necesar ca el să posede unele proprietăți (capacități), dintre care mai importante sunt:

– infecțiozitatea: capacitatea de a pătrunde în organismul uman și de a se multiplica în țesuturi;

– patogenitatea: capacitatea de a produce leziuni (efecte patogene) în organismul gazdă;

– virulența (agresivitatea): capacitatea de a produce efectele patogene cu un număr redus de microorganisme.

Pătrunderea microorganismelor patogene în organismul uman, urmată de multiplicarea lor în țesuturi, poartă denumirea de ***infecție.*** Infecția reprezintă prima etapă din mecanismul patogenic care duce la apariția bolii. Infecția poate să nu producă leziuni în organismul gazdă (cel mai frecvent) sau să producă leziuni în diferite organe și țesuturi. Această ultimă situație corespunde stării de ***boală.***

În exprimarea medicală curentă termenul de infecție este folosit uneori în locul celui de boală (ex.: infecție urinară, infecție cutanată etc.).

În funcție de relația care se stabilește între microorganismul patogen și macroorganismul uman pot exista următoarele situații:

a) Contaminare. Prezența microorganismului patogen, dar fără multiplicare și fără reacții din partea gazdei.

b) Colonizare. Prezența microorganismului patogen și multiplicarea sa, dar fără reacții din partea gazdei.

c) Infecție. Prezența microorganismului patogen, multiplicarea sa și reacții din partea gazdei (producerea de anticorpi specifici).

d) Boală. Infecție însoțită de producerea de leziuni la nivelul unor organe sau țesuturi ale gazdei.

Un microorganism patogen poate să producă boli diferite (pneumococul produce pneumonie, meningită, septicemie etc., Escherichia coli produce enterocolită, infecție urinară, septicemie etc.). Producerea unei anumite boli depinde atât de organismul uman (capacitatea sa de apărare locală și generală, localizarea porții de intrare etc.), cât și de microorganism (prezența unor enzime sau toxine etc.). Streptococul β-hemolitic grup A produce angină, când poarta de intrare este situată faringian, și erizipel, când poarta de intrare este situată cutanat. Dacă mecanismele de apărare ale organismului uman sunt deficitare, poate provoca septicemie (indiferent de poarta de intrare). Dacă tulpina de streptococ β-hemolitic

are capacitatea de a secreta eritrotoxină, va produce, indiferent de poarta de intrare, scarlatină.

O boală poate fi produsă de microorganisme diferite. Pneumonia poate fi cauzată de bacterii, mycoplasme, chlamydii sau virusuri. Meningita poate fi produsă de bacterii, virusuri sau fungi. Există și boli produse de un singur agent patogen (boli monoetiologice): difteria, tetanosul, bruceloza, rujeola, rubeola, varicela etc.

Transformarea infecției în boală sau nu, iar, în cazul apariției bolii, gravitatea și modul ei de evoluție, depind atât de microorganismul patogen, cât și de organismul gazdă, la care se adaugă influențele exercitate de mediul extern. Implicarea microorganismului în producerea și evoluția bolii și efectele acestei implicări depind de capacitatea sa patogenică, de virulența sa, de mărimea dozei infectante etc. Organismul uman participă cu capacitatea de apărare imună, statusul biologic (boli cronice, vârstă etc.), unele deficiențe genetice, starea psihică etc. Mediul extern poate acționa atât asupra microorganismului, cât și asupra macroorganismului, exercitând o influență favorabilă sau nefavorabilă.

a) Microorganismul infecțios. Își exprimă patogenitatea prin intermediul a diferite enzime sau toxine care produc leziuni la nivelul unor organe sau țesuturi și/sau perturbă funcții ale organismului. Capacitatea de a produce toxine sau enzime este prezentă la toate tulpinile unei specii bacteriene sau numai la unele tulpini din specia respectivă. De exemplu, toate tulpinile de bacili tetanici au capacitatea de a sintetiza toxina tetanică și, deci, de a produce boala. În cazul streptococului β-hemolitic grup A, numai unele tulpini au capacitatea de a sintetiza toxina eritrogenă și numai aceste tulpini vor putea produce scarlatină. În cazul stafilococului, unele tulpini au capacitatea de a sintetiza enterotoxina și numai ele vor putea produce gastroenterocolită acută. Alte tulpini de stafilococ au capacitatea de a sintetiza exotoxina șocului toxic; numai ele pot determina șocul toxic stafilococic.

În cadrul aceleiași specii bacteriene pot exista tulpini cu patogenitate diferită. Bacilul difteric își exercită acțiunea patogenă prin intermediul exotoxinei difterice. Există tulpini de bacili difterici slab secretoare de toxină diftерică și tulpini puternic secretoare. Primele vor produce o formă ușoară de boală, celelalte o formă severă, deseori mortală.

Declanșarea bolii și evoluția acesteia depind și de numărul de microorganisme patogene care pătrund în organismul uman (doza infectantă). Pentru fiecare specie de microorganisme patogene există un număr minim de germeni care, pătrunși în organism, pot declanșa boala. Acest număr minim, sub care boala nu se produce, poartă denumirea de *„doză minimă infectantă"*. Doza minimă infectantă diferă foarte mult de la o specie la alta de microorganism patogen (pentru Shigella, doza minimă infectantă este de sute de bacterii, iar pentru Salmonella, de zeci

sau sute de milioane de bacterii). Cu cât numărul de microorganisme patogene pătruns în organism depășește doza minimă infectantă, cu atât crește riscul de apariție a bolii și al unei evoluții severe a acesteia. În cazul organismelor cu deficiențe imune boala poate apărea și sub doza minimă infectantă.

b) Macroorganismul uman (organismul gazdă). Dacă în organismul uman a pătruns o cantitate de microorganisme patogene egală sau mai mare decât doza minimă infectantă, boala se poate declanșa. Din acest moment, apariția sau nu a bolii, iar, dacă boala apare, modul ei de manifestare și de evoluție depind de starea biologică a organismului uman, de capacitatea sa de apărare (sistemul imun, moștenirea genetică, prezența unor boli cronice etc.):

- sistemul imun joacă un rol esențial în apariția sau nu a bolii, iar, dacă aceasta apare, în evoluția ei. În cazul unui sistem imun deficient (deficiență congenitală sau câștigată), boala apare mult mai ușor, se manifestă mai sever și evoluează frecvent spre deces. Cât de importantă este deficiența imună (umorală și/sau celulară) în apariția și evoluția bolilor infecțioase se observă cel mai bine la bolnavii infectați cu HIV. În stadiul final al acestei infecții, stadiul SIDA, sistemul imun este complet prăbușit. Din această cauză, la acești bolnavi apar nenumărate infecții produse de microorganisme patogene și condiționat patogene. Sunt infecții grave, de cele mai multe ori puțin influențate sau neinfluențate de tratamentul etiologic aplicat. Dar și un răspuns imun exagerat poate avea, în unele infecții, un efect nefavorabil. În hepatita virală acută cu VHB, răspunsul imun la agresiunea virală determină în mare măsură evoluția bolii, distrugerea celulei hepatice făcându-se, în principal, prin intermediul imunității celulare și umorale. Un răspuns imun slab va determina o citoliză redusă, hepatita va evolua subclinic sau oligosimptomatic, iar organismul nu se va putea debarasa de virus (persoana respectivă va rămâne purtătoare de virus hepatitic B). În cazul unui răspuns imun normal, se va dezvolta o boală manifestă clinic, cu o simptomatologie completă, cu evoluție favorabilă și debarasare de virus. În cazul unui răspuns imun exagerat, se va dezolta o formă severă de boală, cu posibilitatea instalării insuficienței hepatice acute și decesul bolnavului;
- factorii genetici pot influența favorabil sau nefavorabil evoluția infecției. Anglo-saxonii prezintă o predispoziție genetică la infecția cu pneumococ. Din acest motiv, ei dezvoltă mai frecvent infecții pneumococice (pneumonii, septicemii, menin-

gite etc.). Persoanele cu deficit de complement sunt predispuse la infecții cu Neisseria meningitidis (meningite, septicemii, purpura fulminans). Permisivitatea celulei hepatice față de virusurile hepatitice variază de la o persoană la alta și influențează apariția și evoluția hepatitei virale acute. Unele persoane prezintă o rezistență crescută la infecția cu virusul imunodeficienței umane. Această rezistență este conferită și de existența unei mutații la nivelul genei CCR5, mutație transmisă genetic. Predispoziția pentru afectare recurentă encefalitică în gripă este favorizată de prezența unei mutații a genei de codificare a proteinei Ran-binding protein 2 (RANBP2), care se transmite autozomal dominant (Wang et al, 2010, Popescu et al, 2017). În malarie, mai multe gene s-au dovedit a fi implicate în rezistența față de Plasmodium falciparum (Hill, 2010);

- bolile cronice (diabetul, hepatita cronică, neoplaziile etc.) favorizează apariția infecțiilor și evoluția severă a lor;
- psihicul intervine, uneori major, în apariția și evoluția bolii infecțioase prin influența pe care o exercită asupra sistemului imun. Se cunoaște de mult timp că herpesul simplex și herpesul zoster apar sau recidivează în timpul sau imediat după un stres sau o boală psihică. Din același motiv, persoanele optimiste dezvoltă mai frecvent forme benigne de boală, cu o evoluție mai rapidă spre vindecare, comparativ cu persoanele pesimiste.

c) Mediul extern. Factorii climatici, geografici, sociali, economici etc. intervin în apariția și evoluția unei boli infecțioase prin influența pe care o exercită asupra microorganismelor patogene și/sau asupra organismului uman.

Persoanele subnutrite, care trăiesc în condiții insalubre, cu deficiențe în igiena personală sau colectivă, supuse intemperiilor (frig, ploaie, vânt etc.) se îmbolnăvesc mai ușor, iar boala evoluează mai frecvent sever.

Temperaturile ridicate favorizează producerea infecțiilor digestive, iar temperaturile scăzute, infecțiile respiratorii.

FORME DE MANIFESTARE A BOLII INFECȚIOASE

Infecția. Este asimptomatică. Poate fi evidențiată numai prin investigații de laborator (evidențierea agentului patogen și a modificărilor imunologice produse de acesta – apariția anticorpilor specifici de tip IgM). Are o evoluție acută și este urmată de imunitate. Infecția inaparentă este întâlnită de obicei la organismele cu apărare foarte bună și/sau în cazul

infecțiilor produse de microorganisme cu patogenitate și virulență reduse. Este foarte frecventă. Numai o mică parte din ele se transformă în boală, manifestă clinic sau nu (boala subclinică). În infecția cu virusul West Nile numai 20% din persoanele infectate prezintă manifestări clinice și numai 1% afectare neurologică.

Boala subclinică. Este asimptomatică. Infecția produce leziuni organice puțin importante, care nu au expresie clinică. Evoluția bolii subclinice se poate finaliza prin eliminarea microorganismului patogen și vindecarea leziunilor organice sau prin cronicizarea infecției. În acest caz, după luni sau ani de zile de la momentul infectant, pot apărea diferite manifestări clinice, expresie a unei boli cronice.

Existența unei boli subclinice poate fi demonstrată numai prin investigații de laborator: evidențierea agentului patogen sau a structurilor sale antigenice, evidențierea modificărilor imunologice caracteristice (anticorpii specifici de tip IgM) și evidențierea modificării unor constante biologice (expresie a leziunilor organice produse de agentul patogen). În forma subclinică de hepatită virală acută B (frecvent întâlnită în practica curentă), bolnavul va prezenta, la investigația de laborator: AgHBs prezent, IgM anti-HBc prezente, valori crescute ale enzimelor hepatice (TGP, TGO).

Infecția (boala) locală. Microorganismele patogene rămân cantonate și se multiplică la poarta de intrare (faringe, piele etc.), unde produc leziuni (ex.: rinită acută, faringită acută, furuncul stafilococic etc.). Infecția locală poate evolua spre vindecare (cel mai frecvent), infecție regională sau infecție generalizată (sistemică).

Infecția (boala) regională. Infecția se extinde de la poarta de intrare la ganglionii limfatici regionali, prin intermediul vaselor limfatice (ex.: angina pultacee cu adenită satelită, erizipelul membrului inferior cu adenopatie inghinală etc.).

Infecția (boala) generalizată (sistemică). Se produce prin diseminarea microorganismului patogen și/sau a toxinelor sale de la poarta de intrare în diferite organe și țesuturi. Diseminarea se face de obicei pe cale sanguină, mai rar pe cale limfatică și în mod excepțional pe alte căi (ex.: calea filetelor nervoase în rabie). În evoluția sa, boala infecțioasă sistemică parcurge mai multe etape (perioade), a căror succesiune este totdeauna aceeași: incubație, debut, perioadă de stare, de descreștere (declin), convalescență.

Evoluția bolii sistemice poate fi ciclică (majoritatea bolilor infecțioase cu etiologie specifică: rujeola, scarlatina, difteria, tusea convulsivă, hepatita virală acută etc.) sau neciclică (septicemică).

Boala infecțioasă *ciclică* are o evoluție regulată, etapele bolii având aproximativ aceeași durată, iar manifestările clinice sunt asemănătoare la toți bolnavii. În timpul evoluției bolii apar anticorpi specifici, care

limitează în timp evoluția bolii și favorizează evoluția spre vindecare. După boală se instalează o imunitate specifică, puternică și durabilă (deseori pentru toată viața).

Boala infecțioasă *neciclică (septicemia)* are o evoluție neregulată, imprevizibilă, diferită de la bolnav la bolnav. În timpul evoluției bolii nu apar anticorpi specifici sau aceștia sunt puțin eficienți. După boală nu apare imunitate sau aceasta este slabă și de scurtă durată.

Infecția de focar. Este o formă particulară de infecție locală. Are o evoluție cronică (luni sau ani de zile), cu manifestări locale minime sau chiar absente, dar cu manifestări la distanță și/sau generale: astenie, subfebrilitate, mialgii, artralgii etc. Localizările cele mai frecvente sunt dentare, amigdaliene, adenoidiene, sinusale, otice, la nivelul prostatei etc.

Infecția latentă. Este asimptomatică. Sunt posibile exacerbări subclinice sau clinice (virusul Herpes simplex, virusul varicelozosterian, virusul cytomegalic etc.).

Infecția cronică. Este o infecție cu evoluție îndelungată (ani sau zeci de ani), din cauza persistenței agentului patogen în organism. În organele în care acesta este localizat se produc leziuni, puțin intense, dar repetat sau chiar permanent. Rezultatul este constituirea unei boli cronice, cu evoluție lentă spre agravare și chiar deces (exemplu: hepatita cronică cu virus B sau C, bruceloza cronică etc.).

Poarta de intrare. Locul de pătrundere a microorganismelor patogene în organism poartă denumirea de poartă de intrare. Ea poate fi situată la diferite niveluri: tegument, mucoase, tract digestiv, respirator etc. Sunt regiunile corpului care vin în contact, direct sau indirect, cu mediul extern, locul de proveniență al microorganismelor patogene.

Cele mai multe microorganisme patogene rămân atașate și se multiplică la nivelul porții de intrare. Altele doar străbat poarta de intrare și, pe cale sanguină (cel mai frecvent), ajung și se fixează pe organele țintă, unde se multiplică. De exemplu, leptospirele pătrund în organism prin tegumente sau mucoase, de unde sunt imediat vehiculate pe cale sanguină la organele țintă (rinichi, pulmon etc.), unde se localizează, se multiplică și produc leziuni.

Dintre microorganismele patogene care se fixează și multiplică la poarta de intrare, unele nu părăsesc poarta de intrare pentru a disemina în organism sau acest lucru se întâmplă cu totul excepțional (streptococul β-hemolitic grup A, bacilul difteric, bacilul tetanic, vibrionul holeric etc.), altele, după multiplicare, părăsesc frecvent poarta de intrare, diseminând în alte organe și țesuturi, unde își continuă multiplicarea (Salmonella typhi etc.).

Unele dintre microorganismele patogene care nu părăsesc poarta de intrare produc doar leziuni locale sau cel mult locoregionale (streptoco-

cul β-hemolitic grup A, bacilul dizenteric etc.). Altele, care au capacitatea de a produce exotoxine, produc pe lângă leziunile locale și leziuni în alte organe sau țesuturi, leziuni produse de exotoxina resorbită în circulație și diseminată în întreg organismul (bacilul difteric, bacilul tetanic, streptococul β-hemolitic producător de eritrotoxină etc.).

Majoritatea agenților infecțioși prezintă un tropism special pentru o anumită poartă de intrare. Pe suprafața celulelor epiteliale de la nivelul unei porți de intrare există structuri specifice (gangliozizi, steroli etc.), cu rol de „receptori celulari". Agenții infecțioși și-au dezvoltat pe suprafața lor structuri complementare (hemaglutinine, proteina M, fimbrii, pili etc.), numite „adezine", care recunosc receptorii celulari și se cuplează cu ei. Astfel se explică tropismul unui agent infecțios pentru un anumit epiteliu (faringian, intestinal etc.). De exemplu, meningococul se atașează foarte ușor de epiteliul nazal și faringian, unde se găsesc receptorii celulari pentru meningococ, dar nu se va atașa niciodată de epiteliul intestinal, unde acești receptori nu există. În schimb, vibrionul holeric se va atașa numai de epiteliul intestinal, deoarece numai aici sunt prezenți receptorii celulari pe care se poate fixa.

Perioadele bolii infecțioase:

Perioada de incubație. Reprezintă timpul scurs din momentul producerii infecției până la apariția primelor manifestări clinice ale bolii. Bolile infecțioase ciclice au o perioadă de incubație fixă, aceeași la toți bolnavii, având o limită minimă și una maximă (gripa 1-4 zile, rujeola 8-11 zile, tusea convulsivă 7-21 de zile, hepatita virală acută B 45-160 de zile, tetanosul 3-30 de zile, rabia 10-360 de zile etc.). Pentru o anumită boală, incubația este maximă, minimă sau la valori intermediare în funcție de doza infectantă (doză infectantă mare – incubație scurtă), virulența agentului infecțios (virulență mare – incubație scurtă), rezistența organismului uman (rezistență scăzută – incubație scurtă). Incubația scurtă poate constitui un semnal de alarmă privind posibila evoluție severă a bolii, în special în cazul bolilor infecțioase în care factorul patogenic principal este reprezentat de toxine (tetanos, botulism, difterie etc.).

Debutul bolii infecțioase. Cuprinde simptomatologia prezentă în momentul declanșării bolii. Această simptomatologie poate apărea brusc (în plină sănătate), gradat sau lent. În funcție de tipul de debut (brusc, gradat sau lent), acesta are o durată de la câteva minute la mai multe ore sau zile.

Perioada de stare. Este perioada în care semnele și simptomele bolii se manifestă din plin (în totalitate sau în mare parte). Această perioadă durează mai multe zile sau săptămâni.

Perioada de declin. Este perioada în care simptomatologia începe să diminueze, până la dispariție. Declinul poate fi brusc (ore) sau lent (zile).

Perioada de convalescență. Este perioada de trecere de la starea de boală la cea de sănătate, perioada în care organsimul se reface din punct de vedere organic și funcțional. Această perioadă se caracterizează cel mai adesea prin prezența unei astenii, de diferite intensități. În funcție de natura bolii și gravitatea ei, perioada de convalescență durează zile, săptămâni sau chiar luni de zile.

Evoluția unei boli infecțioase poate fi spre vindecare (completă, cu sechele sau cu portaj cronic de microorganisme patogene), cronicizare sau deces.

Diagnosticul bolilor infecțioase. Bolile infecțioase trebuie depistate cât mai precoce și diagnosticate rapid, pentru a se putea institui tratamentul adecvat și a se lua măsurile antiepidemice necesare. Un diagnostic corect și rapid efectuat permite instituirea în timp util a tratamentului (etiologic, patogenic etc.) și o evoluție favorabilă a bolii. În unele boli infecțioase (botulism, difterie, tetanos, meningite bacteriene, septicemii etc.), o întârziere de câteva ore, uneori chiar minute, în stabilirea diagnosticului și instituirea tratamentului poate avea repercusiuni dramatice asupra evoluției bolii (evoluție spre deces sau constituirea unor sechele importante, invalidante). Un diagnostic corect și rapid permite și aplicarea în timp util a măsurilor antiepidemice necesare pentru prevenirea extinderii bolii în populație și/sau apariției unei epidemii (holeră, poliomielită, difterie, hepatită virală acută etc.).

Diagnosticul unei boli infecțioase se stabilește pe baza datelor epidemiologice, clinice și de laborator.

Datele epidemiologice. Oferă informații care în multe cazuri sunt foarte importante în stabilirea diagnosticului de boală și a etiologiei acesteia. Informațiile, obținute de la bolnav, de la persoanele din anturajul acestuia sau de la instituțiile sanitare (dispensar medical, centrul antiepidemic etc.) se referă la:

– antecedentele patologice infecțioase (pentru sugari și ale mamei). Există boli infecțioase, precum rujeola, rubeola, varicela, oreionul etc., care (cu foarte rare excepții) nu apar decât o singură dată în viața unei persoane. După trecerea prin boală – manifestă clinic sau nu – anticorpii specifici asigură protecție pentru toată viața. În cazul femeilor care au prezentat în decursul vieții asemenea boli, anticorpii specifici trec transplacentar și vor asigura protecția nou-născutului până la vârsta de 4-6 luni (protecție totală sau parțială);

– vaccinurile efectuate. Dacă au fost efectuate corect, ele asigură o foarte bună protecție față de boala respectivă. În cazul unei vaccinări incomplete, a depășirii timpului de protecție vaccinală și în cazul organismelor care răspund parțial la stimulul antigenic din vaccin, boala poate

apărea, dar de multe ori va avea o evoluție ușoară sau se va manifesta atipic;

– contactele recente infectante. Cunoașterea lor este importantă pentru stabilirea diagnosticului în cazurile în care manifestările caracteristice ale bolii respective lipsesc (formele atipice de boală) sau nu au apărut încă (debutul bolii);

– profesia. Există profesii care expun persoana respectivă la anumite boli: antrax (tăbăcari, crescători de animale), leptospiroză (măcelari, lucrători la canalizare, crescători de porci etc.), ornitoză (crescători de porumbei), febra Q (îngrijitori de bovine) etc.;

– contactele cu animale: leptospiroză (șoareci, șobolani, porci etc.), rabie (vulpi, câini etc.), ornitoză (păsări de apartament), toxoplasmoză (pisici, iepuri etc.).;

– activități ocazionale: leptospiroză (scăldat, pescuit);

– alimentele consumate: toxiinfecție alimentară (ouă, brânză sărată, creme etc.), botulism (conserve), trichineloză (carne de porc insuficient preparată termic), bruceloză (lapte nefiert, brânză) etc.;

– călătoriile efectuate în zone cu climă caldă: malarie, amibiază, holeră etc.;

– contactul cu diverși vectori: țânțari (infecția cu virusul West Nile, malaria etc.), căpușe (boala Lyme, encefalita de căpușe);

– alte situații: legioneloza (prezența de aparate de aer condiționat), tetanos (plagă murdărită cu pământ) etc.

Datele clinice (anamnestice și examenul clinic). Oferă cele mai multe informații pentru stabilirea diagnosticului clinic și chiar etiologic.

În majoritatea cazurilor de boli monoetiologice (rujeola, rubeola, varicela, scarlatina, botulismul, tetanosul, antraxul etc.), datele clinice sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului (clinic și etiologic). În cazul bolilor polietiologice, pe baza datelor clinice se poate stabili diagnosticul de boală și cel mult o suspiciune etiologică. Pentru diagnosticul etiologic sunt necesare investigații de laborator.

Datele de laborator. Investigațiile de laborator sunt importante pentru stabilirea etiologiei. În cazul bolilor infecțioase polietiologice, aceste investigații sunt indispensabile.

Dintre investigațiile uzuale, cele mai multe informații pentru diagnostic le oferă leucograma și testele biologice de inflamație (viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogenul, proteina C reactivă). În general, numărul de leucocite este crescut în bolile infecțioase bacteriene (excepție febra tifoidă și uneori infecțiile cu bacili Gram negativi) și scăzut în infecțiile virale (excepție mononucleoza infecțioasă). În formula leucocitară predomină polinuclearele în infecțiile bacteriene (excepție febra tifoidă, tusea convulsivă) și mononuclearele în infecțiile virale. În

rubeolă crește numărul de plasmocite, iar în scarlatină numărul eozinofilelor.

Pentru precizarea microorganismului implicat în producerea bolii sunt necesare investigații speciale:

a) Evidențierea și/sau izolarea microorganismului patogen sau a structurilor sale antigenice.

b) Evidențierea anticorpilor specifici.

Tratamentul bolilor infecțioase. Tratamentul bolilor infecțioase se poate efectua în spital sau la domiciliu. În spital se tratează cazurile severe sau potențial severe și bolile infecțioase care pot determina epidemii, indiferent de gravitatea lor (poliomielita, antraxul, holera etc.).

În funcție de natura bolii, etiologie și gravitate, tratamentul aplicat poate fi igieno-dietetic, simptomatic, patogenic, etiologic, de susținere a funcțiilor vitale.

Tratamentul igieno-dietetic. Este recomandat în toate bolile infecțioase. Uneori este singurul tratament necesar. Constă în:

– repaus la pat. Repausul (fizic și psihic) determină scăderea consumului de oxigen și de substanțe nutritive și diminuează metaboliții toxici. În consecință, capacitatea biologică și energetică a organismului de a face față agresiunii infecțioase (virale, bacteriene etc.) va fi mai mare;

– măsuri de igienă personală și a mediului ambiant. Aceste măsuri urmăresc crearea unor condiții optime de confort fizic și psihic pentru organismul agresat. Măsurile de igienă personală, așa-numitele „micile îngrijiri", constau în toaleta zilnică a bolnavului, supravegherea și îndepărtarea secrețiilor și excrețiilor, mobilizarea activă și pasivă etc. Pe lângă influența favorabilă asupra evoluției bolii, „micile îngrijiri" contribuie și la scăderea riscului de apariție a complicațiilor (escare, bronhopneumonii, infecții urinare etc.);

Măsurile adresate mediului ambiant constau în asigurarea unei camere de spital cu o temperatură optimă, izolată fonic, cu un pat confortabil și lenjerie curată etc.;

– dieta. Este importantă în tratamentul oricărei boli infecțioase. Sunt boli, precum enterocolitele acute, hepatitele virale acute etc., în care dieta reprezintă tratamentul de bază sau chiar singurul tratament necesar. Ea diferă în ceea ce privește compoziția în substanțe nutritive, aportul caloric, alimentele componente și modul de preparare, în funcție de natura bolii infecțioase, gravitatea ei, existența unor boli asociate (diabet, boală ulceroasă, ciroză hepatică etc.), vârsta bolnavului. În majoritatea bolilor infecțioase, din cauza febrei, este necesar un aport caloric crescut.

Tratamentul simptomatic. Urmărește combaterea unor simptome supărătoare pentru bolnav și/sau care pot influența negativ evoluția bolii: febra, durerile, tusea, vărsăturile, colicile abdominale, insomnia etc. Se

folosesc diferite preparate medicamentoase: antitermice, antialgice, antitusive, antiemetice etc.

Tratamentul patogenic. Urmărește combaterea mecanismelor patogenice implicate în apariția și dezvoltarea bolii sau a urmărilor lor: dezechilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic, inflamația etc. Medicamentele folosite diferă în funcție de mecanismul patogenic implicat și/sau efectele sale: săruri de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, antiinflamatorii steroidiene sau nesteroidiene, imunosupresoare, antialergice etc.

Tratamentul etiologic. Se adresează microorganismelor patogene (bacterii, chlamydii, mycoplasme, rickettsii, virusuri, fungi, protozoare) și/sau toxinelor elaborate de acestea în cazul în care boala este produsă de toxine (tetanos, botulism, difterie etc.).

Pentru acțiunea asupra microorganismelor patogene se folosesc antibiotice, antivirale, antifungice, antiparazitare.

Pentru acțiunea asupra toxinelor (neutralizarea lor) se folosec serurile imune (antidifteric, antitetanic, antibotulinic etc.) și imunoglobulinele umane specifice (ex.: antitetanice).

Susținerea funcțiilor vitale. Este necesară în formele severe de boală în care pot apărea diferite insuficiențe organice (respiratorie, renală, hepatică etc.).

FLORA MICROBIANĂ A ORGANISMULUI. MICROBIOTA

Cătălin Apostolescu

Definiții. În ultimii ani, discuțiile despre microbiomul uman au luat o amploare crescândă, iar în publicațiile medicale se folosesc frecvent termeni ca microbiotă, microbiom sau microfloră. De aceea, înainte de toate trebuie precizați termenii.

Biom, în ecologie, descrie întreaga colectivitate de organisme vii (indiferent de regn), care trăiesc într-un anumit mediu, care formează un ecosistem. Deci, în natură se întâlnește o sumedenie de „bioame", caracterizate de condiții climatice diferite și cu un anumit profil al organismelor care le compun (pădure tropicală, recif de corali ș.a.m.d.). În acest sens, microbiomul uman reprezintă ecosistemul creat de gazda umană și microorganismele care trăiesc în ea și pe ea. Privind din acest punct de vedere, termenii de microbiom și microbiotă sunt sinonimi. [1]

Pe de altă parte, așa cum prin cuvântul genom uman se înțelege întreaga colecție de gene umane, termenul de microbiom descrie întreaga colecție a genelor microbiene din organismul uman, iar cel de microbiotă este rezervat pentru colecția de specii microbiene asociate unui anumit mediu. În această accepție, termenul de microfloră devine sinonim cu cel de microbiotă, deși ar trebui evitat, pentru a nu lăsa să se înțeleagă că s-ar referi doar la componenta vegetală. Trebuie spus că, în ultimii ani, această disociere microbiom-microbiotă este predominantă în rândul comunității științifice.

Germenii care alcătuiesc microbiota stabilesc atât relații între ei, cât și cu organismul nostru: de comensualitate, de simbioză, de competiție, de agresiune, astfel încât ei nu sunt doar o prezență pasivă pe suprafețele

corpului uman, ci membri activi ai unui ecosistem. Deci, microbiota reprezintă comunitatea ecologică a microorganismelor care împărtășesc spațiul corpului uman.

Dimensiuni. Frecvent este folosită sintagma cum că numărul de celule bacteriene din microbiota umană este de 10 ori mai mare decât numărul de celule umane, sau că din masa totală de ADN din corpul nostru 90% este ADN nonuman și că doar 10% este cel care ne definește. Adevărul este că nu cunoaștem numărul de celule din corpul nostru, că întotdeauna se folosește o estimare prin modele matematice care iau în calcul volumul mediu al diferitelor tipuri de celule și care dau un rezultat de aproximativ $3,7 \times 10^{13}$ celule. Luând acest număr ca bază de calcul, raportul celule bacteriene/celule umane pare să fie în realitate de 1,3-3/1. [2,3,4,5]. Dacă se consideră că genomul uman are aproximativ 20 000 de gene, numărul de gene ale microbiomului este estimat la cca 8 000 000, adică 400 de gene nonumane pentru doar una proprie nouă. [2]. Din punct de vedere al masei, se apreciază că microbiota ar cântări 1-1,4 kg. Nu trebuie uitat că microbiota nu este formată doar din bacterii. Ea conține virusuri (virom), fungi (micobiom), archeae, protozoare. Numărul virusurilor este aproximat a fi de 5-10 ori mai mare decât al bacteriilor.

Pentru a complica lucrurile, numărul germenilor variază de la un individ la altul, precum și la același individ în diferite momente ale vieții. Numărul de germeni este influențat de alimentație (cantitate și tip), de frecvență și volumul scaunelor, de vârstă, de diverse stări fiziologice sau patologice, de consumul de antibiotice etc.

Istoric și dezvoltare. Când apare microbiota în viața omului, luat atât ca specie, cât și ca individ? Se naște el steril și apoi este invadat de către germeni? S-a dezvoltat el ca specie independentă și apoi a fost colonizat? Ori evoluția a curs în paralel, împreună cu cea a colonizatorilor săi? Întorcându-ne privirea către restul lumii vii, observăm că întrebările rămân aceleași. Care este relația între organismele unicelulare și cele pluricelulare?

Încă din 1967, de când Lynn Margulis a formulat-o (la început considerată eretică, apoi larg acceptată și probată), teoria endosimbiozei arată că încă de la formarea celulelor eucariote se poate vorbi de microbiotă. Deci, chiar și organismele unicelulare au microbiomul lor. Deja s-a demonstrat că organitele celulare sunt foste procariote de sine stătătoare care, inițial, au colonizat celula eucariotă și s-au angajat într-o colaborare reciproc avantajoasă cu aceasta, iar apoi au renunțat la independență, fiind înglobate. Astfel, mitocondriile sunt foste α-proteobacterii metilotrofe [39], iar cloroplastele plantelor, atât de necesare pentru fotosinteză, sunt foste cianobacterii. [40]

Dacă însăși celula eucariotă este produsul colaborării unor replicatori procarioți, nu ar trebui să ne mirăm că și la nivelul organismelor

pluricelulare există colaborări similare extrem de strânse. Deci, nu doar că aceste organisme au microbiotă, ci ele au evoluat datorită microbiotei. Aceasta este o parte integrantă a organismului metazoarelor, care s-a format odată cu ele și nu a fost adăugată ulterior. Întrebarea poate fi dusă mai departe. Cine pe cine găzduiește? Eucariotele le găzduiesc pe procariote sau invers? Procariotele doar colonizează eucariotele, care le oferă adăpost și suport energetic, sau relația este mult mai complexă?

Datele din lumea vie arată că relațiile dintre acești simbionți sunt foarte complexe, procariotele ajungând să influențeze chiar și comportamentul gazdei, nu doar metabolismul acesteia. Un exemplu foarte concludent este oferit de către *Wolbachia* spp., un procariot intracelular care se întâlnește la artropode și nematode, fiind, poate, cel mai răspândit parazit în natură și care influențează hotărâtor capacitatea reproductivă a unor specii. [42,43]. Germenul se transmite vertical prin intermediul ouălor gazdei, manipulându-le reproductiv și influențând partenogeneza, feminizarea, omorârea masculilor și incompatibilitatea spermă-ouă, astfel încât unele specii nu se pot reproduce și nici chiar supraviețui în absența infecției cu Wolbachia. [44]. Germenul se transmite și orizontal atât în cadrul speciei, cât și între specii, ducând la o răspândire globală. [45]

La pești s-a observat că anumiți viermi intestinali (cestode, trematode) pot fi manipulatori ai gazdelor lor, inhibând sau stimulând capacitatea acestora de a se organiza în bancuri, cu efecte vizibile asupra șanselor de supraviețuire a indivizilor. [46,47]

La ierbivorele rumegătoare digestia ierbii ar fi imposibilă în absența unei flore intestinale care să descompună polizaharidele (celuloză sau xilani). La fel, termitele au nevoie de o microbiotă capabilă să dezintegreze xilanii. La șoareci s-a observat o relație în timp și spațiu între tipul de comportament și ciclul de viață al *Toxoplasma gondii*, argument extrem de valoros privind valoarea adaptativă a manipulării gazdei. [48]

Prin urmare, microbiota a existat de la începuturile vieții pe pământ, micro- și macroorganismele au evoluat împreună, stabilind relații complexe de interdependență în cadrul unor ecosisteme la nivelul macroorganismelor cu roluri esențiale în viața acestora din urmă.

După o scurtă trecere în revistă a filogeniei microbiotei, să vedem când apare ea în viața individului. S-a postulat că nou-născutul se formează într-un mediu steril și că el este colonizat abia după ce apare pe lume. În realitate, nu există nici un situs steril în organismul uman. Uterul și placenta au microbiota lor, iar fătul începe să primească germeni încă din perioada intrauterină prin înghițirea de lichid amniotic [60,61], o așa-zisă colonizare ocultă, dar încărcătura bacteriană este foarte mică, astfel încât putem considera că nou-născutul este „aproape" steril. [62]

Adevărata colonizare bacteriană începe în momentul nașterii. Se poate chiar vorbi de un al doilea transfer de gene de la mamă la făt (după cel realizat în momentul concepției), de data aceasta de gene bacteriene. Tipul de microbiotă cu care va fi colonizat nou-născutul este influențat decisiv de calea nașterii. Dacă el se va naște pe cale naturală, va fi colonizat cu flora vaginală a mamei *(Lactobacillaceae, Bifidobacteriaceae, Bacterioidaceae* și *Enterobacteriaceae)*. Dacă se va naște prin cezariană, primii germeni pe care îi va întâlni vor fi cei de pe pielea mamei *(Clostridiaceae, Propionibacteriaceae* și *Staphylococcaceae)*. [63]. Într-un experiment făcut de Dominguez-Bello, s-a reușit colonizarea copiilor născuți prin operație cezariană cu flora vaginală maternă folosind tampoane îmbibate în secrețiile genitale ale mamei. [64]. Și vârsta nașterii influențează tipul de colonizare bacteriană. [65]. S-a observat că la nou-născuții prematuri și, în special, la cei cu greutate mică la naștere, *Cl. difficile* are o prevalență mai mare. Nu trebuie uitat însă că acești copii sunt ținuți în secții de terapie intensivă neonatologică, primesc frecvent antibiotice și sunt hrăniți cu formule de lapte sterile.

După naștere, al doilea moment important în construirea microbiotei îl reprezintă alimentația nou-născutului. Laptele matern nu este steril. El conține așa-numite „motive moleculare derivate bacterian" materne care vor realiza „o imprimare bacteriană" – bacterial imprinting (deci se continuă transferul de motive genetice de la mamă) și care vor juca un rol important în dezvoltarea ulterioară a răspunsului imun. [66,67]. În al doilea rând, laptele matern, pe lângă anumite substanțe antibacteriene (lizozim și lactoferină), conține și anumite tipuri de oligozaharide (galactozooligozaharide, cu lanț scurt, și fructozooligozaharide, cu lanț lung) care oferă suport energetic pentru lactobacili și bifidobacterii. [68,69]. Adăugarea acestora în formulele de lapte artificial în primele 6 luni de viață, nu doar că influențează calitatea microbiotei sugarului, ci scad și incidența dermatitei atopice. [65,70,71]. Se observă, astfel, că în microbiota sugarului alimentat la sân există doar bifidobacterii și lactobacili, pe când în cea a sugarului hrănit artificial predomină enterococii și enterobacteriile. Primele bacterii care colonizează intestinul nou-născutului sunt aerotolerante, provenind din vagin, apoi ele sunt înlocuite de anaerobi. [64]

În ceea ce privește virusurile, ele sunt prezente din prima săptămână, provenind din mediu și din contactul cu mama. Compoziția viromului nou-născutului se schimbă rapid în primele 3 luni de viață. [72]

Colonizatorii inițiali sunt apoi înlocuiți de filotipuri proprii copilului, diferite de cele ale mamei, atfel încât spre vârsta de 11 luni se poate vorbi de microbiomul propriu al copilului. [73]

Remarcabil este faptul că sugarul, încă alimentat cu lapte, are în intestin germeni capabili să utilizeze glicanii de origine vegetală, ceea ce

arată că el este apt de diversificarea alimentației, înainte ca aceasta să aibă loc. [74]

Ulterior, pe măsura înaintării în vârstă, microbiota copilului se diversifică, adăugând noi entități taxonomice, astfel încât, spre vârsta de 2-3 ani, aceasta începe să semene cu cea a adultului. Fiecare eveniment din viața copilului: înțărcare, diversificare, boli intercurente, tratamente antibiotice, schimbări ale mediului, își pune amprenta pe dezvoltarea microbiomului. [74]

COMPOZIȚIA ȘI DISTRIBUȚIA MICROBIOTEI

Mulți ani structura microbiotei a fost imposibil de descifrat, deoarece mare parte din bacteriile care trăiesc în intestin este anaerobă și necultivabilă pe mediile de cultură obișnuite. Progresele făcute în tehnicile de laborator destinate identificării germenilor, cum ar fi secvențierea metagenomică, secvențierea amplicon-țintită (16S rNDA), pirosecvențierea ARN (ncRNA) au permis o viziune de ansamblu a complexității ecosistemului microbian uman. Astfel s-a putut trece la o întreprindere grandioasă și extrem de curajoasă, cum este The Human Microbiome Project (HMP), care își propune să descrie în întregime tot microbiomul uman. Începând din 2012, s-au recoltat peste 5 000 de probe, de la 242 de voluntari sănătoși, din 15 situsuri (la bărbați) și 18 situsuri (la femei). Cercetătorii au estimat că ecosistemul uman cuprinde aproximativ 10 000 de diferiți germeni, din care ei au identificat cca 81-99% din genuri. [6,7]

Acest proiect a arătat că, în ciuda micilor variații în timp sau datorate factorilor externi, microbiomul unui individ rămâne constant de-a lungul vieții acestuia (o reală amprentă microbiană ar putea fi folosită în medicina legală pentru identificarea unui individ?).

Microbiotele din anumite situsuri sunt similare între diferiți indivizi. Cu alte cuvinte, microbiota cavității orale a unei persoane este mai asemănătoare cu cea a cavității orale a alteia, decât cu cea intestinală sau vaginală a aceleiași persoane.

Judecate după speciile microbiene care le compun, două microbiote umane pot părea foarte diferite, dar, dacă ne raportăm la funcțiile pe care le îndeplinesc, ele sunt foarte asemănătoare. Compararea microbiotelor trebuie făcută înțelegându-le ca niște ecosisteme complete. O analogie utilă ar fi cea cu recifurile de corali. În fiecare recif vom găsi corali, pești, crustacee, actinii, scoici. În fiecare recif, speciile vor fi altele, în fiecare recif o anumită specie va fi predominantă, dar toate nișele ecologice ale tuturor recifurilor vor fi ocupate.

Bacterii. Bacteriile (procariote) reprezintă cele mai studiate și mai bine cunoscute microorganisme. Ele colonizează diverse părți ale corpului, jucând un rol important în fiziologia umană normală. În marea lor majoritate ele sunt nepatogene, putând însă deveni dăunătoare atunci când numărul lor crește excesiv sau când ajung în situsuri care, în mod normal, sunt sterile. În cadrul HMP s-au identificat mii de specii și subspecii bacteriene, fiecare situs având propria sa configurație distinctă. Între diferite situsuri (piele, cavitate orală, vagin, intestin), există diferențe atât cantitative, cât și de configurație. Indivizi diferiți diferă și în „încărcătura bacteriană" pe care o poartă.

Așa cum am spus, fiecare situs are configurația bacteriană specifică. Astfel, în intestin trăiesc cca 1 000 de specii bacteriene, marea lor majoritate în cec, care este un adevărat „bioreactor". Dintre acestea, se distanțează două încrengături: *Bacteroidetes* și *Firmicutes*. S-au mai identificat *Actinobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria, Verrumicrobia* și *Proteobacteria*. [8]

La nivelul cavității bucale, cel mai frecvent întâlnite sunt *Actinomyces viscosus* și *A. naeslundii,* răspunzătoare de placa dentară și de cariile dentare. S-a mai observat la acest nivel că diverse subtipuri bacteriene preferă diferite locații.

Contrar credinței general răspândite că la nivelul vaginului predomină *Lactobacillus acidophilus,* cercetările au arătat că speciile cel mai des întâlnite sunt *L. iners* și *L. crispatus*. Se mai întâlnesc, de asemenea, *L. jensenii, L. delbruekii* și *L. gasseri.*

Archaea. Trăiesc doar în intestin, sunt anaerobe, nu sunt considerate patogene [9,10] și, în contrast cu marea varietate a speciilor bacteriene, ele sunt prezente într-un număr mult mai mic. [11]. Grupul cel mai bine reprezentat este cel al metanogenilor: *Methanobrevibacter smithii* și *Methanosphaera stadtmanae.* [12]. Colonizarea cu metanogeni este variabilă, doar 50% din indivizi având populații detectabile din acest grup. [13]

Fungi. Sunt prezenți atât pe piele, cât și în intestin. [14,15,16]. Cel mai bine reprezentat grup este cel al *Candida* spp., care este și cel mai bine studiat din cauza infecțiilor pe care le produce la imunodeprimați. [14,15,17]. Tot pe piele se poate găsi și *Malassezia* spp., care se hrănește cu produsul glandelor sebacee.

Virusuri. Marea majoritate a virusurilor care aparțin microbiomului este bacteriofagă (virusuri care infectează bacteriile), ceea ce face ca „viromul" să fie mult mai vast decât comunitatea bacteriană și se distribuie în toate situsurile. [18,19,20,21]

Localizare:

Piele. Pielea reprezintă principala barieră împotriva invadării organismului de către germeni. Microbiota pielii poate fi permanentă sau

tranzitorie, poate trăi pe straturile superficiale ale epidermului sau la nivelul glandelor pielii (sebacee sau sudoripare) care îi furnizează apă, aminoacizi și acizi grași. Compoziția microbiotei pielii variază în funcție de regiune. Astfel, zonele mai uscate și mai puțin păroase (membrele) au alți microbi, mai puțini decât zonele umede sau grase (axile, pliuri nazale). De obicei, germenii care populează glandele sebacee sunt Gram pozitivi și pot deveni patogeni. [22]. Comensalii de pe piele reprezintă unul din mecanismele de apărare a acesteia împotriva patogenilor. De exemplu, *Staph. epidermidis* produce substanțe care inhibă creșterea *Staph. aureus*, mult mai patogen.

La nivelul pielii s-au identificat, într-un studiu efectuat de Grice et al (2006), 205 genuri din 19 încrengături, cele mai frecvente fiind *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) și *Bacteroidetes* (6,3%). [23]. La omul sănătos pe piele există și fungi (*Candida* spp., *Malassezia* spp.) cu oarecare variabilitate în funcție de regiunea anatomică.

Conjunctivă. Numărul de germeni la acest nivel este redus datorită secreției continue a glandelor lacrimale care menține mucoasa umedă, datorită clipitului care îndepărtează corpii străini și datorită lizozimului, așa încât germenii nu pot adera la suprafața epiteliului. [14]. Totuși, s-au identificat germeni Gram pozitivi *(Staphylococcus* și *Streptococcus)* și Gram negativi *(Haemophilus* și *Neisseria)*. Dintre fungi s-au identificat *Candida, Aspergillus* și *Penicillium*. [14]

Cavitate bucală. Din totalul de cca 1 000 de specii identificate în cavitatea bucală, orice individ adăpostește aprox. 100-200 de specii. Gura, care în principiu este o cavitate aerobă, nu este un spațiu unitar, în ea existând mai multe microhabitaturi (suprafața dinților, limba, obrajii, gingiile), dintre care unele sunt anaerobe. Prin urmare, diversitatea florei orale reflectă diversitatea habitaturilor. O temă comună, atunci când se vorbește despre microbiota umană orală, este de a percepe granița care separă sănătatea cavității orale de boală (carii, parodontită). În acest sens, un rol important îl joacă răspunsul imun înnăscut [24], care supraveghează permanent colonizatorii și împiedică invazia țesuturilor de către aceștia. Un alt rol, la fel de important, îl joacă și igiena orală, deoarece germenii din acest situs sunt capabili să producă biofilm, care îi ajută să adere de suprafețe (în special ale dinților) și să nu fie spălați și duși de curent către stomac și mediul său acid.

Dintre germenii anaerobi identificați la acest nivel, se pot aminti: *Actinomyces, Arachnia, Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Leptotrichia, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium, Selenomonas, Treponema* și *Veillonella*. [25]. Fungii cel mai bine reprezentați fac parte din genurile: *Candida, Cladosporium, Aspergillus, Fusarium, Glomus, Alternaria, Penicillium* și *Cryptococcus*. [14]

Căi respiratorii. Ca și la nivelul cavității bucale, și în căile respiratorii există mecanisme de îndepărtare a germenilor, dintre care cel mai important este curentul unidirecțional al mucusului, produs de celulele Goblet, curent realizat de mișcarea cililor de pe suprafața celulelor epiteliale. Suplimentar, în mucus există substanțe microbicide, cum ar fi: lizozimul, properdina, lactoferina. [22]

Ținând cont de anatomie (obstacolul glotic), nu este deloc surprinzător faptul că între microbiota căilor respiratorii superioare și cele inferioare există diferențe majore. Dacă *Streptococcus mitis* și *Eikenella corrodens* au o distribuție generală, în plămân (considerat multă vreme steril) își au habitatul *Pseudomonas aeruginosa, Chlamydophila pneumoniae* și complexul *Burkholderia cepacia*. În total, la nivelul plămânilor s-au identificat germeni aparținând la nouă genuri: *Prevotella, Sphingomonas, Pseudomonas, Acinetobacter, Fusobacterium, Megasphaera, Veillonella, Staphylococcus* și *Streptococcus*. Iar dintre fungi: *Candida, Malassezia, Neosartorya, Saccharomyces* și *Aspergillus*.

Căile respiratorii superioare (nas, nazofaringe și orofaringe) beneficiază de o microbiotă mult mai bogată, reprezentată de *Staph. aureus*, diferite specii de streptococi aerobi sau microaerofili, *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* și *M. orale, Campylobacter sputorum, Kingella kingae, Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii, Candida albicans*.

Vagin. Rolul microbiotei vaginale în menținerea sănătății tractului genital inferior este arhicunoscut. Germenii cel mai frecvent întâlniți la acest nivel aparțin genului *Lactobacillus*, care produce acid lactic și peroxid de hidrogen (H_2O_2), cu rol bactericid. [16,26,27]. Compoziția microbiotei la acest nivel (din punct de vedere al diversității speciilor, cât și al raportului dintre ele) variază cu vârsta fiziologică (prepubertară, perioadă fertilă, menopauză), cu perioadele ciclului menstrual, cu frecvența și tipul actului sexual (folosirea sau nu a prezervativului), cu rasa și cu prezența sarcinii.

Astfel, Antonio et al au observat că la femeile afro-americane lactobacilii producători de peroxid sunt mai puțini și, prin urmare, pH-ul este mai mare. [27]

Actul sexual în sine și, mai ales, cel la care se folosește prezervativul duc la pierderea de lactobacili și la creșterea *Escherichia coli* la nivelul mucoasei vaginale. [28]

Relația între *Lactobacillus* și *Candida* este invers proporțională. Lactobacilii producători de peroxid inhibă creșterea și diminuează virulența *Candidei albicans*, iar creșterea acesteia din urmă inhibă dezvoltarea *Lactobacillus* spp. [17,15,16]

Placentă. Deși considerată sterilă până de curând, și placenta are microbiota sa, care, din punct de vedere structural, este mai asemănătoare celei a cavității orale decât a regiunilor învecinate, cum ar fi vaginul sau rectul. [29]. În orice sarcină normală (ca durată și ca greutate a produsului

de concepție), s-a identificat o constelație de germeni la nivelul placentei. Cei mai frecvenți sunt: *Prevotella tannerae, Tenericutes* spp., *Fusobacterium* spp., în special *Fusobacterium nucleatum, Bacteroides* spp., *Bacteroidetes* spp., *Actinobacteria* spp., *Cyanobacteria* spp., *Neisseria polysaccharaea* și *N. lactamica, Verrucomicrobia* spp., *Burkholderia* spp., *Vibrio* spp. și chiar *E. coli*. [30,31,32,33,34]. Anthony et al au observat modificări ale microbiotei placentare asociate (din punct de vedere al diversității speciilor) cu creșterea în greutate în timpul sarcinii și cu nașterea prematură. [34]. Alte studii au arătat că microbiota variază la sarcinile la termen comparativ cu cele premature. [35]

Deși până în prezent nu a fost demonstrată la oameni, la animale se știe că o parte a microbiotei placentare se transmite produsului de concepție înainte de naștere. [31]

Uter. Ca și placenta, uterul, ca tot tractul genital superior feminin, era considerat steril. Recent s-a evidențiat că uterul are propriul său microbiom, care diferă semnificativ de cel vaginal și care conține bacterii, virusuri și un gen de fungi. [33,36]. Microbiota uterină variază în funcție de fazele ciclului menstrual [30], de prezența sau absența sarcinii. Spectrul speciilor identificate este asemănător cu cel al placentei, la care se adaugă *Ureaplasma parvum,* virusul Epstein-Barr, virusul sincițial respirator, adenovirusuri și *Candida* spp. [33,30,35,36]. În cadrul fertilizării in vitro, în momentul transferului embrionului, ginecologii obișnuiesc să administreze, profilactic, antibiotice in utero, pentru a crește șansele implantării. O metaanaliză din 2012 a arătat că aceste șanse nu sunt influențate de antibiotic, care, evident, duce la scăderea florei cultivabile uterine. Nu trebuie uitat că microbiota are un rol imunoreglator cu importante consecințe asupra viitorului succes al sarcinii. [37]. De altfel, se preconizează ca, în viitor, tratamentul infertilității să cuprindă și o analiză a microbiotei uterine. [33]

Intestin. Microbiota intestinală este cel mai bine studiată parte a microbiomului uman și conține cea mai mare, cea mai densă și cea mai variată comunitate microbiană din corpul uman. Ea este cel mai bine reprezentată la nivelul porțiunii ascendente a intestinului gros (cecul), unde atinge densități de 10^{11}-10^{12} UFC/ml (bacteriile reprezintă cca 60% din masa fecală), unul din cele mai dense ecosisteme microbiene observate vreodată. În restul tubului digestiv, concentrațiile germenilor sunt cele mai mici în stomac și duoden (10-10^3 UFC/ml), crescând în jejun la 10^4-10^7 UFC/ml și scăzând ușor în porțiunile terminale ale colonului. [38]

La nivelul intestinului se întâlnesc toate categoriile de microorganisme amintite: bacterii, archeae, virusuri, fungi și protozoare. Cel mai bine reprezentate și studiate sunt bacteriile, dintre care se disting două încrengături: *Bacteroidetes* și *Firmicutes,* cu un raport *Firmicutes/Bacteroidetes* supraunitar. [Tabelul I] [75,76,77,78]

Toți acești germeni nu sunt distribuiți uniform de-a lungul intestinului. Am menționat deja că există diferențe între diverse segmente intestinale. Suplimentar, există diferențe și între flora luminală și cea parietală (unde raportul anaerobi/aerobi este mai mic). [11]

Microbiota, în general, și cea intestinală, în particular, formează un ecosistem deschis, influențat de o multitudine de factori din mediu (în special de alimentație), prin urmare este de așteptat ca ea să fie permanent supusă unor modificări. Pe de altă parte, organismul gazdă exercită o presiune de selecție asupra microbiotei încercând să o mențină constantă și nemodificată. Între aceste poziții extreme, se realizează un echilibru, care s-ar putea numi mobil sau fluid.

TABELUL I

Încrengătură	Clasă	Ordin	Familie
Bacteroidetes			Bacteroidaceae Porphyromonadaceae Prevotellaceae Rikenellaceae
Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Bacillaceae Listeriaceae Staphylococcaceae Pasteuriaceae
		Lactobacillales	Lactobacillaceae Streptococcaceae Enterococcaceae
	Clostridii	Clostridiales	Clostridiaceae Peptococcaceae Peptostreptococcaceae
	Mollicutes		
	Veillonella		
	Pectinatus		
Actinobacteria		Bifidobacteriales Actinomycetales	
Fusobacteria			
Cyanobacteria			
Verrumicrobia			
Proteobacteria			Gammaproteobacterii: Escherichia, Shigella, Salmonella, Yersinia, Buchnera, Haemophilus, Vibrio, Pseudomonas Epsilonproteobacterii: Helicobacter, Campylobacter

FUNCȚIILE MICROBIOTEI

Deoarece rolurile microbiotei intestinale au fost cel mai bine studiate, în continuare se va face referire în principal la acest tip de microbiotă, dar concluziile pot fi extrapolate și la celelalte localizări. Rolurile microbiotei intestinale sunt foarte variate și foarte complexe, dar pot fi rezumate ca: roluri structurale, roluri metabolice și roluri imune. Prin urmare, descrierea microbiomului ca un „organ uitat", făcută de O'Hara și Shanahan în 2006 [38], pare extrem de îndreptățită. Studiul microbiotei și înțelegerea aprofundată a rolurilor ei duce la o schimbare radicală a paradigmei medicale. De la paradigma clasică, care considera germenii ca „inamici" împotriva cărora organismul uman și medicina trebuie să lupte, la o paradigmă modernă în care germenii sunt partenerii noștri de drum.

Funcția metabolică (digestivă) a microbiotei. Dintre cele trei principii alimentare necesare vieții umane: proteine, lipide, glucide, nici unul nu se găsește sub formă absorbabilă în natură, toate moleculele având structuri complexe și dimensiuni mari. Funcția de bază a tubului digestiv este să le aducă la forme absorbabile. Parțial, acest proces este realizat de către structurile și funcțiile tubului digestiv și ale glandelor sale anexe prin: masticație, degradare în mediul acid gastric, acțiunea enzimelor digestive etc. Aceste etape sunt necesare, dar nu și suficiente, deoarece omul nu produce enzime care să digere toate alimentele din natură. De aceea, a fost necesar ca în cadrul microbiomului intestinal să asocieze și germeni capabili de degradare enzimatică. În acest moment, s-au descris trei „enterotipuri" – Arumugam 2011, în funcție de speciile dominante și de tipul de alimentație. Un tip întâlnit la cei cu alimentație bogată în carbohidrați, la care predomină *Prevotella,* unul dominat de *Bacteroides* (la cei cu dietă bogată în grăsimi animale) și al treilea grup dominat de *Ruminococcus.* [79,80]

Omul nu posedă enzime capabile să degradeze polizaharidele vegetale (amidon și celuloză) [81,82], care sunt bogate în glicani (xilani, pectine, arabinoză), însă în microbiomul intestinal distal au fost identificate gene pentru 81 de glicozid hidrolaze implicate în metabolismul amidonului, sucrozei, glucozei, galactozei, fructozei, arabinozei și manozei. [78]. În urma fermentării polizaharidelor rezultă acizi grași cu lanț scurt AGLS (acetat, propionat, butirat, succinat), hidrogen (H_2) și dioxid de carbon. AGLS sunt una din cele mai importante surse de energie pentru organismul uman (cca 10% din caloriile extrase dintr-o „dietă vestică"). Puțin însă față de erbivore (rumegătoare), la care procentul este mult mai mare. Cele mai mari producătoare de AGLS sunt firmicutele, în special *Clostridium* spp. și *Bifidobacterium* spp. [83]

Hidrogenul produs prin fermentare prin feed-back negativ va duce la frânarea fermentării. Este nevoie ca el să fie îndepărtat de către *Methanobrevibacter smithii* și alte archeae producătoare de metan. Producția de metan de către *Archaea* reprezintă principala cale de eliminare a hidrogenului din intestin, căi alternative fiind cea a homoacetogenezei și cea a reducerii sulfatului. Această cale metabolică exprimă foarte bine colaborarea care există între speciile anaerobe acetogene și cele metanogene și se datorează faptului că oxidarea NADH și $FADH_2$, cuplată cu reducerea cu proton sau cu bicarbonate, este posibilă doar la concentrații scăzute de hidrogen sau formiat ($HCOO^-$). Această relație sintrofică, care depinde de transferul interspecii al hidrogenului și al formiatului, a fost decrisă pentru degradarea acizilor grași, a aminoacizilor și a compușilor aromatici. [84]

Gill et al au identificat în microbiomul uman o serie de cluster of orthologous group – COG, reprezentând gene-cheie pentru calea metanogenezei, ceea ce întărește importanța îndepărtării hidrogenului din ecosistemul intestinal, prin metanogeneză. [78]

Au fost identificate și alte serii de COG care codează enzime implicate în sinteza aminoacizilor și a vitaminelor. Astfel, au fost găsite COG pentru calea MEP (2-metil-D-eritritol-4-fosfat), care este folosită pentru biosinteza DXP (dezoxixiluloză) și IPP (izopenteril pirofosfat). DXP este un precursor în sinteza vitaminelor, în special a vitaminei B_1 (tiamina) și a formei piridoxal a vitaminei B_6, iar IPP se întâlnește în toate celulele procariote sau eucariote și stă la baza a mai mult de 25 000 de derivați, între care: membranele lipidice ale archaeelor [86], colesterolul [87], carotenoizii. [88]

Prin β-glucuronidază, microbiota participă și la metabolizarea sărurilor biliare. Acestea, secretate sub forma compușilor sulfați ai glicinei și taurinei, după excretarea în intestin sunt deconjugate de către bacterii Gram pozitive, ceea ce va influența metabolismul lipidic și glucidic prin FXR (farnesoid X receptor) [91] și TGR5. [92]

Microbiota este implicată și în procesele de degradare și detoxifiere a xenobioticelor, cu implicații mergând de la eficiența medicamentelor până la susceptibilitatea la anumite carcinogene. Fenolii derivați din vegetalele din dietă, cum ar fi flavonoizii sau cinamații și care au efecte nocive pe celulele de mamifere, sunt fie hidrolizați, fie esterificați de către β-glicozidaze, β-ramnozidaze și esteraze. [89]. Gill a găsit în intestinul uman COG pentru β-glicozidaze, a căror activitate este indusă de glucuronoconjugarea sărurilor biliare și a xenobioticelor. [90]

Yassour a încercat să identifice anumite profile compoziționale taxonomice cu anumite funcții și să coreleze cladele microbiene cu module funcționale. A definit două posibile corelații. O corelație directă, „codată" când funcția era codată în genomul microbian și o corelație

„indirectă asociată" atunci când microbii se asociau cu alții care aveau corelație directă. A găsit multe corelații „codate" care, fiecare la rândul său, inducea multiple corelații „asociate", putând vorbi astfel de o „rețea" microbiană. Un prim exemplu este corelația dintre speciile archaene *Methanobrevibacterium smithii* și *Methanosphera stadtmanae* cu un set de funcții archaeale, cum ar fi biosinteza coenzimei M, a ARN-polimerazei archaeale și a ribozomilor, iar, drept corelații „asociate", cu deltaproteobacteria, *Akkermansia muciniphila* și *Eubacterium siraeum.* [95]

De asemenea, a observat că trei sisteme de transport al metalelor (TS) se asociază cu anumite specii. Astfel, sistemul TS M00319 (mangan/zinc/fier), care este un transportor de tip ABC, conținând 4 proteine, găsit inițial la *Treponema pallidum,* este corelat „codat" de trei specii de *Veillonella,* iar „asociat" cu *Str. salivarius* și *Haemophilus parainfluenzae.* Alt transportor, TS M00245 (cobalt/nichel), este corelat „codat" cu *Eubacterium hallii* și *Ruminococcus obeum,* și „asociat" cu *Dorea longicatena.* În sfârșit, doi transportori de nichel: TS M00245 (cobalt/nichel) și TS M00239 (peptid/nichel), sunt corelați „codat" cu *Bifidobacterium* spp. Bifidobacteriile codează și degradarea metioninei la S-adenozil-L-metionină (SAM), care este principalul donor de metil intracelular. [97]. De altfel, bifidobacteriile sunt folosite și în industria alimentară pentru obținerea SAM. [98]

O altă corelație este cea dintre sinteza riboflavinei și abundența de *Bacteroides xylanisolvens,* neputându-se elucida natura sa, precum și cea dintre *E. coli* și sistemele de transport al aminoacizilor. [95]

Se observă, deci, că în cadrul microbiomului se detașează grupuri (clade) de germeni care conlucrează în îndeplinirea unor sarcini metabolice și care duc la organizarea unor veritabile rețele funcționale. Din acest motiv, Steven R. Gill a propus asocierea termenului de „metabolom" celui de microbiom, tocmai pentru a sublinia importanța metabolică a acestuia din urmă.

Funcția de apărare a microbiotei. Aglomerarea atâtor microorganisme într-un spațiu atât de restrâns pune probleme serioase de identificare atât între germeni, cât și între aceștia și organismul gazdă. Recunoașterea de către sistemul imun uman a comensalilor, deosebirea lor de germenii patogeni, recunoașterea germenilor între ei, diferențierea celor care fac parte din comunitate de cei allogeni, necesită mecanisme extrem de fine și extrem de bine corelate.

Acest lucru se realizează printr-o permanentă comunicare între gazdă și membrii comunității într-un veritabil „cross-talk".

Procesele de comunicare, recunoaștere, interacțiune și influență sunt atât de complexe, încât se va încerca în continuare o prezentare didactică seriată.

Recunoașterea comensalilor de către gazdă și discriminarea simbiont-patogen. Întâi și întâi este nevoie de o recunoaștere a comensalilor

de către sistemul imun al gazdei și nu este vorba doar de o identificare a germenilor, ci și de o legitimare a statutului lor de comensali și o monitorizare permanentă a numărului și activității comensalilor. Acest lucru este realizat de către sistemul imun înnăscut (RII). Senzorii imuni recunosc așa-numitele MAMP (microbe-associated molecular patterns), care sunt lipopolizaharide și peptidoglicani din peretele celular bacterian, flageline, molecule quorum sensing sau peptide formilate. Principalii senzori care fac diferența între comensali și patogeni sunt:

– enterocitele, care produc chemokine și citokine;

– celulele M, care transportă antigenele microbiene către celulele dendritice și către alte celule prezentatoare de antigen;

– celulele dendritice (rol pivot), care fagocitează germenii vii și îi transportă către ganglionii limfatici mezenterici (joacă astfel un rol de „gatekeeper").

Capacitatea de diferențiere este mediată de către două tipuri de receptori ai gazdei de recunoaștere a pattern-ului (PRR – pattern recognition receptors). Aceștia sunt Toll-like receptors (TLR), dispuși pe suprafața enterocitelor, și Nod-like receptors (NLR), dispuși în interiorul enterocitelor. PRR sunt exprimați pe suprafața enterocitelor și a celulelor dendritice și par să aibă un rol crucial în comunicarea floră-gazdă.

Sistemul PRR reprezintă un program comun al răspunsului genomic reglator la bacteriile simbionte. Semnalizarea PRR este necesară pentru homeostazia intestinului prin up-reglarea genelor citoprotectoare cu efecte: antiapoptoice, antioxidante și cu răspuns de tip *chaperon*/stres. În intestin PRR inițiază căi reglatoare, cum ar fi: MAPK (mitogen-activated protein kinase), NF-kB/Rel, cascada de semnale dependente de caspază, cum ar fi cea a inflamazomilor.

Flora comensală exprimă MAMP, care sunt liganzi ai PRR. Fiecare PRR are o dispunere specifică pe suprafața sau în interiorul enterocitului și leagă doar anumiți MAMP's. De exemplu:

– TLR-1, dispus pe suprafața apicală a enterocitului, leagă lipopeptidele.

– TLR-2 este activat de peptidoglicani și acidul lipoteicoic.

– TLR-4 leagă lipopolizaharidele (LPZ). TLR-2 și TLR-4 sunt dispuși pe suprafața macrofagelor, fiind mai puțin expuse la MAMP, și au rol în supravegherea spațiilor intercelulare.

– TLR-5, principala santinelă epitelială, este activat de către flagelină, fiind dispus pe suprafața bazolaterală a enterocitului. Cuplul flagelină-TLR-5 joacă un rol special în homeostazia intestinală, flagelina având un rol protector. Interesant este că receptorii TLR-5 sunt rari în spațiul extraintestinal și așa se explică de ce flagelina, dacă pătrunde în spațiul vascular, nu produce șoc endotoxinic, așa cum se întâmplă dacă pătrund lipopolizaharidele.

– TLR-9 – semnalele sale diferă în funcție de poziția în care ligandul interacționează cu enterocitul (apical sau bazolateral).

– TLR-7, TLR-8, RIG-like helicaza detectează componentele virale.

– Lectina de tip C (Reg IIIγ) detectează componentele fungice.

– Receptorii pentru peptide formilate (o formă de PRR transmembranari) ai neutrofilelor vor stimula activitatea acestora prin reducerea generării de oxigen reactiv dependent de NADPH oxidat (NOX) și prin creșterea motilității fagocitare. S-au descoperit analogi ai acestor receptori la nivelul celulelor epiteliale intestinale, sugerând că acești receptori mediază monitorizarea microbiană într-un mod similar cu cei din fagocite. [99]

– NOD1 CARD4 și NOD2 CARD15 sunt receptori intracelulari ai subunităților de peptidoglicani. NOD CARD = nucleotid-binding oligomerization domain/caspase recruitement domain isoforms.

Pattern-ul de expresie al TLR decide dacă o bacterie detectată este percepută ca patogen sau nu și dacă se declanșează răspuns inflamator. De obicei, ligarea TLR de către MAMP induce o stare de imunotoleranță, iar stimularea NLR va duce la un răspuns celular defensiv mai intens, care poate ajunge chiar la apoptoză.

Și, totuși, din numărul imens de comensali și cel mult mai mic de patogeni, cum reușește organismul nostru să-i deosebească și cum este posibil ca stimularea antigenică permanentă să nu determine un răspuns imun viguros. Mai mult, nu trebuie uitat că germeni care sunt considerați comensali în mediul intestinal, dacă ajung în alte situsuri, pot declanșa infecții fatale. Prin urmare, este nevoie de o supraveghere în același timp foarte atentă, dar și o diminuare, s-ar spune „voluntară", a capacității de răspuns a organismului. Germenii comensali, ei înșiși, încearcă să nu „provoace" macroorganismul, limitându-și sau alterându-și exprimarea de MAMP, pentru a stimula minimal PRR sau pentru a scăpa de supravegherea PRR. Este adevărat că și unii patogeni fac același lucru. În al doilea rând, la nivelul enterocitelor se observă o atenuare a exprimării/semnalizării PRR fie prin down-reglare a expresiei TLR la nivel transcripțional sau posttranscripțional, fie prin intermediari tisulari specifici de semnalizare inhibitorie. De exemplu, s-a observat că fosfataza alcalină intestinală alterând structura lipopolizaharidelor scade abilitatea acestor MAMP de a stimula celulele eucariote. În al treilea rând, dispunerea spațială a TLR contribuie la acest lucru. TLR-9, de exemplu, fiind dispus în compartimentul citoplasmatic vacuolar (în fapt, un mediu extracelular), produce semnale diferite în funcție de locul în care ligandul (ADN bacterian) a acționat (apical sau bazolateral), ceea ce sugerează că direcția traficului vezicular modulează răspunsul indus de MAMP.

Enterocitul normal exprimă pe suprafața sa niveluri scăzute de TLR-2 și TLR-4, coreceptor MD-2 și nu exprimă deloc receptorul CD4,

care este coreceptor pentru LPZ. În schimb exprimă (codat sau indus) niveluri crescute de Toll-interacting protein (Tollip) [100], cu rol inhibitor asupra TLR, și de Toll interleukin-1 receptor-containing inhibitory molecule (SIGIRR) [101,102], care pare să aibă un rol în reglarea toleranței mucoasei la microfloră. NOD2, similar Tollip, suprimă cascada inflamatorie modulând semnalele transmise prin TLR-3, TLR-9 și TLR-4. [103,104]. Deși tipul sălbatic (wild-type) al NOD2 emite semnale proinflamatorii, in vivo stimularea sa cu peptidoglicani inhibă răspunsul în citokine al LTh1 indus de TLR-2. [105]. De altfel, în patologia bolii Crohn o mutație a NOD2 pare să fie elementul cauzator. [106]. Toate acestea duc la crearea unui fond imunotolerant la nivelul interfeței epiteliale intestinale.

Modularea microbiană a răspunsului imun adaptativ. Dacă RII a fost observat la multe organisme pluricelulare începând cu plantele, nevertebratele și continuând cu insectele și mamiferele ca un mecanism de apărare nespecific achiziționat devreme în lanțul evolutiv, la vertebrate apare un nou sistem, și anume, răspunsul imun adaptativ (RIA). Structura cea mai importantă a RIA o reprezintă țesutul limfoid al intestinului subțire terminal (GALT = gut associated lymphoid tissue), care are structuri inductoare (plăcile Peyer) și structuri efectoare (lamina propria și celulele subepiteliale). La nivelul plăcilor Peyer, cele mai importante sunt celulele M. Acestea endocitează antigenele microbiene, pe care le prezintă, apoi, celulelor dendritice. La acest nivel are loc educarea limfocitelor T CD4 (T reglatoare – T_{reg}), care vor produce IL-10 și TGF-β, care au activitate supresoare pe limfocitele T efectoare, ceea ce contribuie suplimentar la imunotoleranța intestinală. De reținut că acest proces este limitat la GALT și la ganglionii limfatici mezenterici.

La fel de important este faptul că RIA începe să se dezvolte din primele luni de viață. Deci, în realizarea imunotoleranței, un rol esențial îl joacă expunerea precoce la antigene (early life infectious exposure), iar modul în care se efectuează această expunere (așa cum s-a arătat în paragraful privind formarea microbiotei nou-născutului) influențează decisiv dezvoltarea imunității adaptative.

Aici este locul de a vorbi despre „ipoteza igienei" formulată de Strachan în 1989. Este incontestabil că, odată cu descoperirea microbilor în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, omenirea a căpătat un alt destin. Dezvoltarea ulterioară a vaccinurilor, a antibioticelor și a igienei a îndepărtat flageluri care decimau umanitatea (variola, ciuma, holera etc.), a prelungit semnificativ speranța de viață și a îmbunătățit într-un mod nemaiîntâlnit calitatea vieții. Toate acestea au însă un preț.

În 1989, D.P. Strachan publica un articol în care semnala că febra fânului are o prevalență mai mică printre copiii care aveau frați mai mari [107] și a formulat ipoteza conform căreia acești copii au fost expuși la germeni într-o măsură mai mare decât alții, datorită contactelor ne-

igienice cu frații mai mari, sau au fost expuși, chiar prenatal, de către mama infectată prin aceleași contacte neigienice. De asemenea, a observat că frecvența bolii alergice se corelează negativ cu dimensiunile locuinței. [108]. Prin urmare, cu cât membrii familiei stau mai „înghesuiți" și au contacte fizice mai strânse, incidența alergiilor este mai mică. Pornind de la acestea, Strachan a formulat ideea că expunerea precoce la germeni protejează copiii de dezvoltarea ulterioară a hipersensibilizărilor. De altfel, existau observații anterioare care arătau că, în mediul rural, copiii din Nigeria vestică aveau o prevalență scăzută a poliartritei reumatoide, probabil datorită expunerii mai crescute la malarie (Greenwood, 1969). [109]. Studii ulterioare au arătat reducerea sensibilității la alergeni la copiii care aveau animale de companie, la cei care frecventau grădinița, la cei cu un număr crescut de frați și la cei din mediul rural. [110,111,112]. Invers, la copiii alergici s-a găsit o prevalență scăzută a infecțiilor cu *T. gondii, Helicobacter pylori* și cu virusul hepatitic A. [113]

Ipoteza lui Strachan are și o bază imunologică. Se cunoaște faptul că limfocitele T helper au două subpopulații, care produc două tipuri de citokine și care conduc la două tipuri diferite de răspuns inflamator: limfocitele T helper 1 (LTh1), care produc interferon gamma (IFN-γ) și sunt activate de infecțiile cu virusuri sau cu germeni intracelulari, și LTh2, care produc interleukina 4 (IL-4) și care joacă un rol primar în sensibilizarea la alergeni. Mai mult, stimularea LTh1 prin producerea de IFN-γ inhibă activitatea LTh2. Astfel, a apărut conceptul balanței LTh1 vs LTh2 și, oricând LTh1 domină fenotipul imun, imunopatologia alergică nu se mai poate desfășura. Expunerea precoce la antigene și, implicit, dezvoltarea precoce a microbiotei intestinale vor croi fenotipul imun al copilului și al viitorului adult. Din acest motiv, GALT este considerat ca o „școală" pentru limfocite. Această prezentare este simplistă, în realitate în balanța LTh1/LTh2 mai intervin și alte subpopulații de limfocite (Th17, Th9 și T_{reg}), alte citokine (IL-25, IL-33, limfopoietina stromală timică), precum și alte tipuri de celule (eozinofile, bazofile, mastocite, celulele epiteliale intestinale), care fac ca procesul imunopatologic să fie mult mai complex, iar balanța să cuprindă mai multe celule imune înnăscute și adaptative. Un punct slab al teoriei lui Strachan este reprezentat de paraziții intestinali, care, de asemenea, protejează de alergii, deși determină un răpuns de tip LTh2. [114,71]

Acest punct slab al ipotezei Strachan a dus la formularea alteia: ipoteza „vechiului prieten" de către Rook et al [115], care afirmă că paraziții intestinali sunt necesari pentru o dezvoltare normală a sistemului imun. Această ipoteză se sprijină pe multiple studii, dintre care se menționează doar unul, efectuat pe copii de vârstă școlară din Gabon și care arată că cei infectați cu *Schistosoma haematobium* au niveluri mai scăzute de reactivitate alergenică decât colegii lor de clasă neinfectați. [116]

O extensie modernă a ipotezei igienei o reprezintă ipoteza microflorei, care statuează că perturbările microbiotei intestinale petrecute în primii ani de viață (dietă, infecții, tratamente antibiotice) afectează mecanismul normal de imunotoleranță mediat de microfloră și „împing" sistemul imun către o stare care favorizează tulburările alergice.

Oricum am lua-o, faptul că germenii care populează intestinul influențează răspunsul imun adaptativ rămâne un fapt demonstrat. La fel, modul în care este populat intestinul în primele momente de viață determină profilul imunologic al individului. Astfel, nașterea prin cezariană duce la o scădere a diversității bacteriene în intestin și la o colonizare întârziată cu *Bacteroidetes*, ceea ce va duce la un răspuns diminuat al LTh1. [117]. Alăptarea sau adăugarea în dieta copiilor alimentați artificial a oligozaharidelor din laptele matern, în primele 6 luni de viață, duce la scăderea incidenței dermatitei atopice. [70,65]. Folosirea antibioticelor în primii doi ani de viață se corelează cu creșterea incidenței astmului alergic până la vârsta de 7 ani și jumătate, într-o relație dependentă de doză. [118]

Prin urmare, sistemul imun al gazdei prin ambele sale ramuri, înnăscută și adaptativă, monitorizează permanent microbiota și, mai mult, exercită chiar o presiune de selecție, un fitness în sensul favorizării propriei microflore. Toate acestea pe un fond de imunotoleranță care impiedică declanșarea unui răspuns inflamator dăunător.

Mecanismele reglatoare ale florei comensale și efectele pe semnalizarea inflamatorie. Comunitatea microbiană din intestin nu este un actor pasiv. Ea încearcă să-și optimizeze mediul de viață și induce în organismul gazdă expresia unor gene și comportamente favorizante pentru propria sa existență. În plus, ea încearcă să elimine nou veniții și germenii patogeni. Bacteriile, componentele lor, produșii de degradare alimentară acționează pe celulele efectoare ale sistemului imun, inducând starea de imunotoleranță.

Astfel, comensalii up-reglează IL-25 (membru al familiei IL-17), reprimând expresia IL-23. În mod normal, IL-23 induce proliferarea LTh17, producător de IL-17 cu efect proinflamator. Polizaharidul A al *Bacteroides fragilis* este recunoscut de celulele dendritice și stimulează dezvoltarea T_{reg} atenuând fenomenele inflamatorii din colită. Fragmente specifice de carbohidrați produse de bacteriile simbionte pot iniția efecte reglatoare supresoare pe limfocitele efectoare, obținând un efect citoprotector prin RIA mai eficace decât prin PRR.

Anumiți simbionți stimulează străin-specific IgA și intervin și în diferențierea LT, nu doar privind aspectul self/nonself, modulând imunitatea umorală.

În ansamblu simbionții conlucrează pentru menținerea inflamației la un nivel liminal, așa-numitul „basal inflammatory tone", exercitând o

intensă activitate imunomodulatoare, cu efect citoprotector pentru a-și promova propriul fitness. Microflora induce expresia genelor citoprotectoare, cum ar fi: heat shock proteine, lectine, RELMβ (resistin-like molecule β) sau peptide antimicrobiene.

Simbionții nu se mulțumesc să intervină doar asupra RII și RIA, ci acționează și asupra semnalizării inflamatorii.

Se știe că răspunsul inflamator al gazdei față de enteropatogeni este mediat de NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Marea majoritate a comensalilor nu doar că nu activează NF-kB, ci, chiar limitează sau reține semnalizarea prin acesta. Unul din cei mai activi pe sistemul NF-kB este *Bacteroides thetaiotaomicron*. Această limitare se obține prin:

- inhibarea funcției proteozomului epitelial;
- degradarea factorului reglator IkBα al NF-kB;
- exportul extranuclear al subunității p65 a NF-kB, prin calea dependentă de receptorul γ al peroxizomului proliferator activat (PPARγ);
- prin TLR-4, crescând expresia PPARγ și necuplând genele țintă NF-kB dependente într-o buclă de feed-back negativ.

Concomitent, comensalii activează și TGF (transforming growth factor), NGF (nerve growth factor) și MAPK. În final se obține o scădere a tonusului inflamator și un efect citoprotector.

Acizii grași cu lanț scurt, rezultați din fermentarea carbohidraților, în special butiratul, induc producția epitelială de ROS (specii reactive de oxigen) și suprimă și ei NF-kB.

Un alt mecanism prin care simbionții încearcă să mențină tonusul inflamator îl reprezintă mimetismul bacterian. Bacteriile comensale exprimă proteine de suprafață care seamănă cu cele ale gazdei, ducând la o stare de hiporesponsivitate. Astfel, *Bacteroides fragilis* exprimă molecule de suprafață fucozilate, ceea ce îi permite să stea în contact strâns cu enterocitele, care sunt acoperite de glicoproteine și glicolipide, de asemenea, fucozilate.

Microbiota și patogenii intestinali. S-a vorbit până acum despre cum organismul gazdă și microbiota simbiontă intestinală interacționează și se influențează reciproc. În intestin există și germeni patogeni, este adevărat, într-un număr incomparabil mai mic decât comensalii. Este important ca ei să fie recunoscuți și neutralizați la timp.

Șoarecii germ-free au rezistența scăzută la infecțiile cu enteropatogeni (*E. coli, Yersinia* spp.), observație care induce conceptul de „rezistență la colonizare", în sensul că microbiota prezentă se împotrivește întodeauna nou-veniților, allogeni. [119,120]. Flora comensală își exercită o funcție de protecție prin competiție pe nutrienți, prin competiție pe situsurile active, stimulează producția de mucină, producerea de bacteriocine [121], iar AGLS (în special butiratul) au activitate bacteriostatică pentru anu-

mite tulpini fie direct, fie indirect prin scăderea pH. Pentru echilibrul de ansamblu, un rol important îl joacă semnalizarea intermicrobiană prin moleculele de *quorum sensing,* care are rolul de a optimiza compoziția și numărul germenilor membrilor microbiotei. [122]

O relație particulară se stabilește între bacterii și alte organisme eucariote care se întâlnesc în intestin. Unii paraziți își cresc virulența în prezența comensalilor. Astfel, *Entamoeba histolytica* devine mult mai agresivă dacă este co-cultivată împreună cu *E. coli* și *Shigella dysenteriae.* În schimb, *Giardia* își încetinește rata de creștere în prezența *Lactobacillus* spp. Diferențele între tipurile isogenice de șoareci rezistenți sau susceptibile la *Giardia* sunt șterse de tratamentele antibiotice.

Între unii paraziți și bacterii se stabilesc relații de endosimbioză, unele benefice, altele nocive. Bacteriile mediază răspunsul imun înnăscut la Giardia și doar tulpinile de *Giardia* cu endosimbioză bacteriană sunt distruse de celulele Paneth. În schimb, în cazul endosimbiozei între *Trichomonas vaginalis* și *Mycoplasma hominis,* s-a observat că *Trichomonas* este cel care transferă direct *Mycoplasma* celulelor epiteliale, crescându-i, astfel, virulența.

Funcția structurală a microbiotei. Organismul gazdă controlează și monitorizează atent microbiota și exercită o continuă presiune de selecție pentru a-și asigura cea mai favorabilă combinație de microbi. Aceștia, la rândul lor, influențează gazda în încercarea de a-și asigura un mediu cât mai convenabil și de a-și menține fitness-ul. Toate aceste fenomene se petrec la nivelul epiteliului intestinal, care are o suprafață de cca 300-400 m^2. Celulele epiteliale reprezintă interfața dintre interiorul corpului gazdei și exterior [123] (lumenul intestinal este din punct de vedere topografic un mediu extern organismului). Din acest motiv, enterocitele care sunt în contact fizic direct cu microbiota au un echipament structural și biochimic care mediază această funcție. [124]. Celulele epiteliului intestinal sunt polarizate, prezentând la polul luminal, în zona apicală, specializări care să le permită interacțiunea cu microbii (microvili, producere de mucus, secreție vectorială de ioni), iar în părțile bazolaterale, altele (joncțiuni intercelulare), care au rolul de a interacționa cu mediul intern. Toate acestea în timp ce enterocitele trebuie să îndeplinească și funcția de absorbție a apei și a nutrienților. În acest mod se stabilește o relație biunivocă între microbiotă și gazdă. Nici una nu poate exista fără cealaltă. Studiile efectuate pe șoareci gnotobiotici au arătat că microbiota nu poate supraviețui izolată de mucoasă și că bacteriile influențează metabolismul epitelial, proliferarea, supraviețuirea și funcția de barieră a acestuia. [125,126,127,128,129]. Astfel, șoarecii germ-free prezintă vilozități intestinale mai lungi, cripte atrofice, un cec mai dilatat, o suprafață intestinală redusă, plăci Peyer mai mici și un turn-over mai lent al celu-

lelor epiteliale [130,131,132], precum și un deficit de angiogeneză la acest nivel. [133]. Dacă șoarecii germ-free sunt colonizați cu o specie a microbiotei *(Bacteroides thetaiotaomicron)* s-a observat un puternic răspuns transcripțional la nivelul celulelor gazdei. [129]. Dacă s-a adăugat și un al doilea simbiont *(Bifidobacterium longum)*, răspunsul transcripțional a devenit mult mai complex. [134]. Un experiment interesant l-a făcut Rawls care, utilizând șoareci germ-free și pești zebră germ-free, i-a colonizat încrucișat (șoarecii germ-free cu microbiota de pește normal și invers). El a observat că răspunsul transcripțional este același în ambele cazuri și a tras concluzia că la vertebrate există un răspuns reglator genomic comun la microbiotă, care probabil este moștenit de la strămoșul comun. [135]. Anumite bacterii *(E. coli, Bifidobacterium, Lactobacillus)* inhibă calea proapoptotică indusă de enteropatogeni, crescând supraviețuirea celulelor intestinale. [136]. Toate aceste date duc la concluzia unui efect citoproliferativ indus de microbiotă. Și produșii rezultați din activitatea fermentativă a microbiotei (AGLS) au un efect similar.

Sistemul PRR-MAMP, pe lângă inducerea imunotoleranței, are și un rol citoprotector la nivelul epiteliului. Astfel, șoarecii „curățați" de microbiotă (care, deci, aveau un deficit de bacterii intraluminale și, implicit, de MAMP) au dezvoltat mult mai ușor colită indusă de dextran sodium-sulfat, iar leziunile astfel produse s-au ameliorat după administrarea orală de MAMP izolate (LPZ) (Rakoff-Nahoum et al). [137]. Același studiu a arătat că efectul citoprotector al florei se pierde la șoarecii TLR-2 și TLR-4-free. Alte studii au observat că răspunsul regenerativ al mucoasei este diminuat la șoarecii germ-free și că administrarea de MAMP izolate (ADN bacterian nemetilat) are efecte citoprotectoare și antiinflamatorii. [138,139]. Deja am menționat rolul pe care îl are influențarea semnalizării inflamatorii de către microbiotă și efectele citoprotectoare.

Prin urmare, microbiota are un rol activ în homeostazia intestinală, promovând proliferarea epiteliului intestinal și protejând integritatea acestuia.

Axa microbiom-intestin-creier. Microbiota nu are doar acțiune locală. În ultimii ani au apărut tot mai multe date despre importanța microbiotei în maturarea și modularea funcțiilor senzitive și motorii ale intestinului, care sunt și sub control cerebral printr-o axă de comunicare bidirecțională intestin-creier. Microbiota influențează această axă emițând semnale către și primind semnale de la creier. [62]

Creierul influențează microbiota fie direct, prin controlul pe care acesta îl exercită pe motilitatea, secreția și permeabilitatea intestinală, fie indirect prin citokinele produse de celulele enterocromatofine, neuroni și celulele imune din *lamina propria*. La rândul lor, germenii simbionți joacă un rol în dezvoltarea funcțiilor senzoriomotorii ale intestinului prin stimularea neuronilor din lamina propria și prin semnalizarea mediată

de interacțiunea cu receptorii celulelor epiteliale. [140]. Celulele enterocromatofine joacă un rol de placă turnantă, modulând relația dintre lumenul intestinal și sistemul nervos. [141]. Ele sunt inervate de terminații senzitive ale vagului, iar influența microbiotei asupra lor sugerează un rol în reglarea durerii viscerale. [142]. Anumite specii de simbionți produc neurotransmițători, cum ar fi GABA *(Bifidobacterium)* [143] sau scad nivelul de serotonină [49,50], cu implicații semnificative inclusiv la nivelul comportamentului uman.

Studiile pe animale germ-free, expuse la diverși patogeni, la probiotice sau tratate cu antibiotice sugerează un rol în reglarea anxietății, dispoziției, cogniției sau a durerii. Desigur, afirmația că bacteriile din intestin ne pot modifica comportamentul sau afectivitatea și, de ce nu, sentimentele, poate părea îndrăzneață, dar calea rămâne deschisă cercetărilor viitoare.

MICROBIOTA ȘI SĂNĂTATEA UMANĂ

Din cele menționate deja, se desprinde ideea că microbiota este un partener activ în realizarea homeostaziei corpului uman, iar dezvoltarea sa necorespunzătoare sau alterarea sa în timpul vieții au consecințe importante asupra sănătății umane.

Microbiota și intoleranța alimentară. Toți nou-născuții la termen sunt capabili să își extragă din alimente energia necesară creșterii în greutate, care la această vârstă este foarte rapidă. Acest lucru nu se întâmplă și la cei născuți prematur, deoarece procesul alimentației presupune o maturare funcțională a tubului digestiv, nu doar anatomică, care se încheie la 20 de săptămâni de sarcină. Astfel, peristaltica nu este coordonată până la vârsta de 29-30 de săptămâni, iar reflexele de supt și de înghițire nu sunt maturate până la săptămânile 32-34. [144]

Din aceste motive, nou-născuții prematur au dificultăți majore în alimentație, prezentând reflux gastroesofagian, tranzit intestinal încetinit, distensie abdominală și eliminare întârziată a meconiului. [145]

Deoarece acești prematuri sunt născuți prin cezariană și, postpartum, sunt îngrijiți în secții de terapie intensivă neonatologică (deci, sunt hrăniți artificial și primesc antibiotice), colonizarea lor se va face cu flora cutanată a mamei și nu cu cea intestinală, prin urmare vor exista diferențe în dezvoltarea funcției de barieră a mucoasei și în maturarea fiziologică și imună. La acești copii, pe lângă o compoziție diferită a microbiotei, se observă și o diversitate redusă a acesteia, cu absența bacteriilor protectoare și prezența anumitor patogeni. [146,147]. Aceste

aspecte explică de ce în rândurile acestor copii frecvența enterocolitei necrotizante este mult mai mare [148] și de ce s-a postulat administrarea de probiotice care conțin *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* în alimentația lor.

Microbiota și bolile atopice. Pe lângă dovezile epidemiologice care arată că expunerea precoce a copiilor la antigenele bacteriene se corelează cu o frecvență scăzută a alergiilor (astm bronșic alergic, dermatită atopică), se va prezenta și o serie de studii pe animale care le sprijină.

În astmul indus de ovalbumină, Forsythe (2007) observa că administrarea la șoareci de cultură vie de *Lactobacillus reuteri* duce la scăderea reactivității căilor respiratorii și la scăderea în lichidul de lavaj bronhoalveolar a nivelurilor de TNF-α, IL-1, IL-3 și de proteină chemotactică monocitară 1, lucru care nu se întâmplă dacă se administrează *L. sallivarius.* [149]. De asemenea, dacă, în momentul expunerii la alergeni a unor șoareci alergici la polen, li s-a instilat intranazal cultură de *Bifidobacterium longum* și de *Lactobacillus paracasei* s-a observat scăderea degranulării bazofilelor dependent de IgE; dacă instilarea s-a făcut pre-expunere, doar *B. longum* a avut un efect protector. [102]. Suplimentar, s-a observat că administrarea orală de *B. longum* a dus și la creșterea plăcilor Peyer, la creșterea limfocitelor T_{reg} splenice și la blocarea inducției producerii de IgE la șoarecii alergici la ovalbumină. [150]

Prin urmare, cu cât o microbiotă normală colonizează intestinal mai repede, cu atât va fi mai mică incidența bolilor alergice. [151,152,153]

Microbiota și bolile inflamatorii intestinale. În ultimii ani se observă o creștere a prevalenței bolilor inflamatorii intestinale (boala Crohn și rectocolita ulcerohemoragică) în America de Nord și în Europa (deci, în țările cu un nivel ridicat de trai). [154]. Există, oare, vreo legătură între acest fenomen și modificările microbiotei?

Studii pe oameni subliniază rolul expunerii la antibiotic în primii ani de viață în apariția bolilor inflamatorii intestinale. Copiii diagnosticați cu o astfel de boală până la vârsta de 8 ani au avut o șansă să fi primit antibiotic de 2,9 ori mai mare decât lotul martor. [157]. Expunerea la antibiotic în primele 3 luni de viață se corelează cu debutul bolii Crohn în copilărie. Alăptarea apare ca un factor protector față de bolile inflamatorii intestinale prin IgA secretorii și prin oligozaharidele din laptele matern care sprijină dezvoltarea unui anumit tip de microbiotă. [159,160]

Bacteriile intestinale par să fie necesare în dezvoltarea colitei experimentale [155], iar administrarea de antibiotic duce la ameliorarea simptomelor atât la șoareci, cât și la oameni. [156]. De exemplu, șoarecii germ-free cu deficit de IL-10 nu fac colită experimentală decât dacă sunt crescuți într-un mediu fără germeni specific patogeni. Garret a arătat că șoarecii imunocompromiși cu o alterare homozigotă a genei care

codifică factorul de transcripție specifică a limfocitelor T-bet (un reglator al diferențierii limfocitelor) dezvoltă o colită similară RCUH umane și că această colită se remite sub antibiotic. Mai mult, predispoziția pentru colită se transmite vertical la descendenți și, fascinant, se transmite și orizontal atât la puii înfiați, cât și la șoarecii normali (wild-type). [161]

În concluzie, pentru a declanșa o colită este necesar, poate și suficient, să existe o microbiotă anormală, „disbiotică", care să ducă la un fenotip „colitogen".

Microbiota și diabetul zaharat tip 1. Este deja un truism că, în ultimii ani, în țările dezvoltate, asistăm la o creștere explozivă a incidenței diabetului zaharat de tip 1. [162,163]. Însă, ca și în cazul bolilor alergice, o serie de studii epidemiologice arată o incidență mai scăzută la copiii care au frați mai mari [164], care au un câine [165], care au fost alăptați la sân. [166]. La fel, nașterea prin cezariană supune copiii la un risc mai mare de DZ tip 1, comparativ cu nașterea pe cale vaginală. [167,168]. Prin urmare, există o corelație între DZ tip 1 și microbiotă, lucru demonstrat de studii comparative între loturi de copii sănătoși și cu DZ. La aceștia din urmă s-a observat o abundență de *Bacteroides* spp. (în special, *B. ovatus*) [169], care s-a redus după tratamentul cu insulină timp de 2 ani. [170]. Deși la animalele de laborator o serie de studii arată efectul protector al tratamentului cu antibiotice față de DZ tip 1 indus de virusuri [171], la oameni un studiu de cohortă nu a arătat nici o asociere între DZ tip 1 și consumul de antibiotice în primii 8 ani de viață. [172]

Microbiota și bolile autoimune. Care este rolul microbiotei în apariția autoimunității? Lee și Mazmanian au arătat, în 2010, că scleroza multiplă (SM) și poliartrita reumatoidă (PAR) nu apar la animalele germ-free și că, în cazul modelului animal de SM, boala reapare după colonizarea animalelor cu anumite specii bacteriene. [173]. S-a mai observat că polizaharidul capsular A (PSA) al *Bacteroides fragilis* are efect favorabil pe leziunile din colita experimentală și poate preveni și trata encefalomielita autoimună experimentală la șoareci. [174]. PSA scade dezvoltarea LTh17 (care produc IL-17) și crește numărul LT_{reg} în SNC, iar animalele germ-free au un număr scăzut de LTh17 în splină. [175]. Deci, inflamația din SM și din PAR este promovată de LTh17 și prevenită de LT_{reg}. Se cunoaște deja că diferențierea LTh17 este indusă doar de unii membri ai comunității comensale, și anume de bacteriile filamentoase segmentate (SFB). LTh17 prin IL-17 induce expresia unor peptide antimicrobiene și recrutează neutrofile la locul infecției. SFB nu sunt germeni patogeni, ci simbionți, iar această abilitate a lor de a induce diferențierea LTh17 mediază o stare de inflamație controlată care pregătește intestinul pentru invadatorii patogeni (de ex., *Citrobacter*

rodentium). SFB colonizează individul sănătos, fără să producă nici o boală, dar, dacă gazda este imunocompromisă sau prezintă o stare de inflamație, SFB pot deveni dăunătoare. Din acest motiv, Chow și Mazmanian au propus termenul de „patobiont" pentru această categorie de germeni. [176]. Patobionții reprezintă acele microorganisme plasate între patogenii acuți și comensali, a căror relație cu gazda induce dezvoltarea unor niveluri de apărare a mucoasei care conduc la efectele nedorite autoimune. Dincolo de efectul său benefic, activarea LTh17, ca și a LTh1, duce la efecte autoimune. În patogenia bolilor autoimune (DZ tip 1, SM, PAR), până acum era incriminat doar un polimorfism genetic, însă rata de concordanță la gemenii monozigoți este doar de 20-40% [177], ceea ce sugerează că în apariția acestor boli mai este necesar încă un factor, și acesta este probabil microbiota. Prin urmare, autoimunitatea este rezultanta combinației dintre un genom uman alterat și un microbiom alterat. [173]

Microbiota și obezitatea. Prin întregul complex de patologii pe care îl aduce, mai ales la populația care a adoptat așa-numita dietă „vestică", obezitatea reprezintă, astăzi, poate cea mai mare problemă de sănătate publică. [178]. Deoarece obezitatea prezintă un nivel de inflamație cronică, diferită de inflamația clasică, obezitatea poate fi considerată tot un fel de boală autoimună, deși unii, încă, o consideră o stare fiziologică. Acest model de inflamație presupune o inducție moderată a citokinelor proinflamatorii (TNF-α, Il-1β, CCL2) și o creștere a numărului de mastocite, limfocite T și macrofage. [179]

În ceea ce privește rolul microbiotei în obezitate, studiile pe șoareci și pe oameni care au urmat cure de slăbire au arătat că între cele două încrengături dominante din intestin *(Bacteroidetes* și *Firmicutes)* există un dezechilibru în favoarea firmicutelor [180], deși un studiu efectuat pe gemeni a arătat că scăderea *Bacteroidetes* este însoțită de creșterea, mai degrabă, a *Actinobacterium*, decât a *Firmicutes*. [181]. Acest dezechilibru are drept consecință o mai bună extracție a energiei din alimente și producerea unui grad scăzut de inflamație. S-au făcut numeroase studii care au încercat să identifice care modificări în genomul gazdei sau în factorii de mediu duc la modificarea microbiotei și induc obezitate. S-a sugerat că extracția crescută de energie s-ar datora transferului de hidrogen între specii, observându-se o creștere în paralel a speciilor de *Prevotellaceae* producătoare de hidrogen și a celor de *Archaea* consumatoare de hidrogen. [182]. La șoarecii obezi s-a observat și o creștere a *Bifidobacterium* spp., care modulează inflamația producând peptid-2 glucagon-like, care scade permeabilitatea mucoasei și, astfel, reduce translocarea lipopolizaharidelor. [183]. Importanța interacțiunii dintre microbiotă și sistemul imun în obezitate este susținută și de observația că șoarecii TLR-5-free dezvoltă

sindrom metabolic în paralel cu modificarea microbiotei lor intestinale. [184]

Remarcabil este faptul că fenotipul de extracție energetică crescută poate fi transmis altor indivizi prin simpla transplantare a microbiotei la indivizi slabi, sănătoși. [185,186,80]

Boala și interacțiunile dintre microbi. Studiul microbiotei impune renunțarea la postulatul lui Koch – „un germen = o boală". Dacă până acum s-a discutat despre efectele dezechilibrelor dintre microbiota văzută ca un întreg și macroorganismul uman, este timpul să ne aplecăm și asupra relațiilor dintre diferiți germeni componenți ai microbiotei. Există situații în care postulatul lui Koch se poate transforma în: „un germen = o boală mai ușoară în schimbul unei boli mai severe".

Un prim exemplu este oferit de infecția cu virusul Herpes simplex (VHS), care produce un model de boală caracterizat printr-o infecție acută urmată, la unii indivizi, de o infecție latentă fără toleranță imunologică, cu numeroase recidive, mai ales la cei imunodeprimați. Există însă dovezi că infecția latentă cu VHS oferă protecție împotriva *Listeria monocytogenes* și a *Yersinia pestis*, cel puțin la șoareci, prin nivelurile crescute de IFN-γ și TNF. [187]. Deci, infecția latentă s-a transformat într-o relație de simbioză favorabilă sănătății gazdei.

Un alt exemplu este oferit de infecția cu *Helicobacter pylori*, germen Gram negativ implicat în patologia ulcerului gastric și a carcinomului gastric. Se pare că omul s-a întâlnit cu *H. pylori* acum aprox. 85 000 de ani și că majoritatea dintre noi îl purtăm asimptomatici. Într-un studiu din 2010 s-a observat că cei seropozitivi pentru *H. pylori* care aveau și tuberculoză latentă prezentau răspunsuri în IFN-γ indus de bacilul Koch mai viguroase decât cei seronegativi. De asemenea, și maimuțele infectate cu *H. pylori* au un risc mai mic de a face tuberculoză. Explicația acestui fenomen pare să fie aceea că infecția cu *H. pylori* induce o diferențiere a celulelor T imature către un fenotip LTh1-like, protector.

OPȚIUNI TERAPEUTICE

Recolonizarea bacteriană. Există numeroase studii care arată că transplantând microbiota de la un individ bolnav la unul sănătos se poate transmite și condiția patogenă sau că obezitatea sau alte fenotipuri patologice produse de alterări ale genomului gazdei poate induce modificări ale microbiotei. [184,185]. Dacă, transplantând microbiota de la bolnav la sănătos, putem transmite și condiția patologică, de ce nu ar fi posibil și invers, ca transplantând microbiota de la un donor sănătos să se refacă starea de sănătate?

În China secolului al IV-lea, există mențiuni că se folosea pentru tratarea toxiinfecțiilor alimentare și a diareilor severe, iar în secolul al XVI-lea, Li Shizhen indica „supa galbenă" pentru tratarea bolilor digestive. Supa galbenă conținea scaun proaspăt, uscat sau fermentat, amestecat cu apă și era băută de pacient. În timpul celui de al doilea război mondial soldații germani din Afrika Korps au relatat că beduinii consumau fecale de cămilă pentru a trata dizenteria, iar în Africa de Sud, membrii triburilor Ndebele și Xhosa folosesc, încă, fecalele de elefant în tratarea bolilor digestive.

Practica este des întâlnită la animale (elefanți, hipopotami) la care nou-născuții consumă fecalele mamelor lor, pentru a-și crea o floră capabilă să digere vegetalele, deoarece ei se nasc cu intestinele sterile. Tot la animale, veterinarii folosesc „transfaunația" pentru a trata rumegătoarele bolnave.

În perioada modernă, prima descriere a procedurii a făcut-o Ben Eiseman în 1958, în tratarea a patru pacienți cu forme severe de colită pseudomembranoasă, iar din 1988 recolonizarea bacteriană se folosește pe larg în Centrul de Boli Digestive din Sydney, Australia.

Ulterior metoda a fost aplicată cu intermitențe, fiind uitată sau blamată sau neaprobată. Ea a revenit în prim plan odată cu pandemia de *Cl. difficile* de la începutul acestui secol. Unul din cele mai prestigioase studii, efectuat de Khoruts în 2010 [190], a evidențiat că la două săptămâni după recolonizarea bacteriană microbiota receptorului era foarte asemănătoare cu cea a donatorului, recuperând din deficitul de *Bacteroidetes* și *Firmicutes,* cu o predominanță a primelor. Evident, schimbarea compoziției microbiotei s-a însoțit și de remiterea simptomatologiei. Cea mai importantă critică ce se aduce acestei metode este lipsa standardizării, și chiar a reproductibilității. Nu se cunosc caracteristicile donatorului care influențează succesul sau eșecul metodei. Singurul lucru care pare cert este că folosirea antibioticelor scade șansa ca filotipurile donorului să se fixeze în colonul receptorului. De asemenea, încă nu sunt evaluate precis riscurile la care este supus receptorul.

Probiotice, prebiotice și simbiotice. Deși în vorbirea curentă acești termeni par a fi sinonime, ei au semnificații foarte precise.

Probioticele sunt acele preparate care conțin germeni vii. Prebioticele sunt substanțe chimice sau componente alimentare necesare creșterii și proliferării microbiotei. Simbioticele reprezintă acele preparate care conțin ambele categorii menționate, și bacteriile vii și substratul care le asigură creșterea. [71]

Folosirea probioticelor și-a arătat utilitatea atât în studiile pe animale, cât și în cele folosind subiecți umani. Modelele experimentale pe animale de boală atopică, boală inflamatorie intestinală, diabet zaharat

tip 1 au beneficiat de ameliorări ale simptomelor în urma administrării de probiotice. [191,192,193,194]. De asemenea, la oameni, terapia cu probiotice s-a dovedit folositoare în protecția împotriva rinitei alergice, a alergiei la arahide, a dermatitei atopice sau a RCUH. [195,196,197,198]. Totuși, pe ansamblu, rezultatele terapiei cu probiotice nu se apropie de așteptări, poate datorită faptului că numărul de specii bacteriene conținut într-un preparat este destul de mic, iar germenii respectivi s-ar putea să nu fie implicați în fenotipul răspunzător de boală. În aceeași măsură, rezultatele folosirii probioticelor în prevenirea dismicrobismelor induse de tratamentele cu antibiotice sunt mediocre. Iar, în ceea ce privește tratamentul curativ, ameliorarea simptomelor sau prevenirea recăderilor în enterocolita produsă de *Cl. difficile*, rezultatele sunt controversate. Majoritatea studiilor păcătuiește prin lipsa unui preparat placebo adecvat, prin dozarea inadecvată a produsului activ sau printr-un follow-up defectuos. Cele mai folosite preparate au conținut diverse tulpini de *Lactobacillus casei, L. acidophilus, L. bulgaricum* și *Saccharomyces boulardii*. [199,200,201,202]

Prebioticele sunt acele substanțe care, administrate oral, nefiind descompuse de enzimele digestive, induc proliferarea germenilor din microbiotă. Exemple de prebiotice: pectina, inulina, galactozooligozaharidele (GOZ), fructozooligozaharidele (FOZ). Administrarea lor poate duce la creșterea producției de AGLS de către bacterii, despre care am menționat deja că au activitate citoprotectoare și stimulează diferențierea LT, către Th1 și Th17, cu producere consecutivă de IL-10. [203,204]. Deci, poate fi o opțiune viitoare de terapie bazată pe microbi, capabilă să moduleze răspunsul imun intestinal. Deja s-a observat că adăugarea în hrana șoarecilor a unui amestec de GOZ cu lanț scurt, GOZ cu lanț lung și oligozaharide derivate acid din pectină, înaintea expunerii acestora la ovalbumină, scade inflamația și hiperreactivitatea căilor aeriene. [205]. O dietă foarte bogată în fibre (cu adaos de 30% pectină) va duce la creșterea concentrației de AGLS circulanți și va proteja șoarecii sensibilizați la acarienii de casă de manifestările alergice. [206]

Deja se cunoaște că adăugarea în formulele de lapte umanizat a oligozaharidelor, în primele 6 luni de viață, duce la scăderea incidenței manifestărilor alergice până la vârsta de 2 ani. [207]. În boala inflamatorie intestinală rezultatele sunt contradictorii. La șobolanii HLA-B27 TG (transgenici), care au primit FOZ și inulină înaintea debutului bolii, inflamația intestinală a fost mai redusă, comparativ cu lotul martor (reducere mai marcată în lotul celor care au primit doar FOZ, comparativ cu cel în care șobolanii au primit doar inulină). [208]. Totuși, la oameni, deși s-a observat o producție scăzută de IL-6 și crescută de IL-10, tratamentul de 4 săptămâni cu prebiotice a dus la accentuarea simptomelor digestive. [209]. Prin urmare, deși cu serioase argumente teoretice, terapia cu prebiotice mai trebuie studiată pentru o poziționare corectă a indicațiilor ei.

La fel de promițătoare, dar, încă, cu rezultate inconsistente, apare și terapia cu simbiotice. Într-un studiu efectuat pe șoareci alergici la laptele de vacă, administrarea în hrană a unui amestec de GOZ, FOZ și *Bifidobacterium breve* M-16V a dus la scăderea reacțiilor cutanate acute și a degranulării mastocitare, ca urmare a unei expresii crescute de către celulele epiteliale intestinale a galectinei 9. [210]. Rezultate similare s-au observat și la oamenii care au primit simbiotice [210], deși, un alt studiu, folosind Immunofortis, a arătat că nu există diferențe între grupul de studiu și cel placebo privind severitatea dermatitei atopice. [211]. Același grup de studiu a observat, ulterior, că administrarea timp de 12 săptămâni a aceluiași preparat a dus la scăderea prevalenței wheezing-ului și a consumului de bronhodilatatoare după 1 an. [212]. La pacienții cu colită ulcerativă activă, tratamentul simbiotic cu *B. longum* și inulină-oligofructoză a dus la scăderea nivelurilor markerilor inflamației (TNF-α și IL-1α). [213]. Prin urmare, deși par promițătoare, terapiile bazate pe microbi nu au produs, până acum, rezultatele așteptate, poate și pentru faptul că ele sunt „punctuale", folosind un număr mic de tulpini de germeni care ar trebui să modifice comportamentul numărului foarte mare de specii bacteriene din intestin. Oricum, ele rămân o promisiune, viitorul urmând să le decidă eficacitatea.

Terapia bazată pe helminți. De-a lungul existenței sale, omul a fost aproape permanent însoțit de viermii intestinali. Această lungă coevoluție, care a dus la dezvoltarea de către viermi a unor abilități de a modula răspunsul inflamator al gazdei în sensul favorizării supraviețuirii viermelui, a dus și la capacitatea gazdei de a dezvolta alergii și autoimunitate în absența infecției. Se pare că molecule derivate ale paraziților permit viermilor să moduleze și să scape de răspunsul imun al gazdei prin producerea de citokine și inducerea diferențierii LT_{reg}. O astfel de moleculă este cea numită ES-62, care are acțiune antiinflamatorie și a fost încercată pentru potențialul său terapeutic. [214]

Șoarecii cu astm bronșic indus de ovalbumină și de *Alternaria alternata,* tratați cu ES obținută de la *Heligmosomoides polygyrus* (HES), nu au mai prezentat infiltrat eozinofilic pulmonar. [215,216]. Șoarecii cu lupus eritematos sistemic tratați cu o altă componentă helmintică (tuftsin-PC) au prezentat o scădere a proteinuriei și a depozitelor proteice mezangiale. [217]. Alte proteine solubile obținute de la diverși helminți au redus severitatea bolii în modelele murine de DZ tip 1 indus de sulfatul de trinitrobenzen și în colita indusă de dextran sodiu-sulfat. [218,219,220,221,222]. Deși astfel de extracte ES nu au fost folosite la oameni, ele rămân o promisiune pentru viitor. Pe lângă proteinele solubile, s-a încercat și tratamentul cu ouă ale diverșilor helminți, cu rezultate controversate, dar trebuie amintit că administrarea de ouă de *Trichuris suis* pare să reducă inflamația intestinală la unii pacienți cu boală Crohn

sau cu RCUH, în timp ce ingestia de ouă de *Necator americanus* pare să nu aibă nici un efect. [223,224,225,226]

BIBLIOGRAFIE

1. Lederberg J., McRay A.T., "Ome Sweet" Omics - a genealogical treasury of words. Scientist 2001;15:8.
2. FAQ: Human Microbiome. American Academy of Microbiology 2014.
3. Rosner, Judah L., Ten Times More Microbial Cells than Body Cells in Humans? Microbe Magazine Feb 2014.
4. Abbott Alison, Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. Nature News Jan 8 2016.
5. Sender R., Fuchs S., Milo R., Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell 2016 Jan;164:3,337-40.
6. US National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, US Government. NIH Human Microbiome Project 2016.
7. Human Microbiome Project Consortium, A framework for human microbiome research. Nature 2012;486:7402,215-221.
8. Sommer F., Bäckhed F., The gut microbiota - masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013 Apr;11:4,227-38.doi: 10.1038/nrmicro2974. PMID 23435359.
9. Eckburg P., Lepp P., Relman D., Archaea and their potential role in human disease. Infection and Immunity 2003;71:2,591-6.
10. Cavicchioli R., Curmi P., Saunders N., Thomas T., Pathogenic archaea: do they exist? BioEssays 2003;25:11,1119-28. doi: 10.1002/bies.10354. PMID 14579252.
11. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al, Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005;308:5728,1635-8. Bibcode:2005Sci. 308.1635E. doi: 10.1126/science.1110591. PMC 1395357free to read. PMID 15831718.
12. Duncan S.H., Louis P., Flint H.J., Cultivable bacterial diversity from the human colon. Lett Appl Microbiol 2007;44:4,343-50. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02129.x. PMID 17397470.
13. Florin T.H., Zhu G., Kirk K.M., Martin N.G., Shared and unique environmental factors determine the ecology of methanogens in humans and rats. Am J Gastroenterol 2000;95:10,2872-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02319.x. PMID 11051362.
14. Cui L., Morris A., Ghedin E., The human mycobiome in health and disease. Genome Med 2013 Jul;5:7,63. doi: 10.1186/gm467. PMC 3978422. PMID 23899327.
15. Martins N., Ferreira I.C., Barros L., Silva S., Henriques M., Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. Mycopathologia 2014 Jun;177;5-6,223-240. doi: 10.1007/s11046-014-9749-1. PMID 24789109.
16. Wang Z.K., Yang Y.S., Stefka A.T., Sun G., Peng L.H., Review article: fungal microbiota and digestive diseases. Aliment Pharmacol Ther 2014 Apr;39:8,751-766. doi: 10.1111/apt.12665. PMID 24612332.
17. Erdogan A., Rao S.S., Small intestinal fungal overgrowth. Curr Gastroenterol Rep 2015 Apr;17:4,16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2. PMID 25786900.
18. Hannigan G.D., et al, The Human Skin Double-Stranded DNA Virome: topographical and Temporal Diversity, Genetic Enrichment and Dynamic Associations with the Host Microbiome. MBio 2015;6:5,e01578-15. doi: 10.1128/mBio.01578-15 ISSN 2150-7511. PMC 4620475. PMID 26489866.
19. Minot S., et al, The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. Genome Research 2011;21:10,1616-1625. doi: 10.1101/gr.122705.111. ISSN 1549-5469. PMC 3202279. PMID 21880779.
20. Young J.C., et al, Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. Am J Transplatation 2015;15:1,200-209. doi: 10.1111/ajt.13031. ISSN 1600-6143. PMC 4276431. PMID 25403800.
21. Abeles Shira R., et al, Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. The ISME Journal 2014;8:8(9),1753-1767. doi: 10.1038/ismej.2014.31. ISSN 1751-7362. PMC 4139723. PMID 24646696.

22. Sherwood Linda, Willey Joanne, Woolverton C., Prescott's Microbiology, 9th ed. McGraw Hill, New York, 2013, p. 713-721. ISBN 9780073402406. OCLC 886600661.
23. Grice Elizabeth A., et al, Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. Science 2006;324(5931),1190-2. Bibcode:2009Sci. 324.1190G. doi: 10.1126/science.1171700. PMC 2805064. PMID19478181.
24. Rogers A.H. (ed.), Molecular Oral Microbiology. s.l. Caister Academic Press, 2008. ISBN 978-1-904455-24-0.
25. Sutter V.L., Anaerobes as normal oral flora. Rev Infect Diseases 1984;6(Suppl. 1):S62-S66. doi: 10.1093/clinids/6.Supplement_1.S62. PMID 6372039.
26. Petrova Mariya I., et al, Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Frontiers in Physiology, Vol. VI. 2015. doi: 10.3389/fphys.2015.00081. ISSN 1664-042X.
27. Antonio M.A.D., Hawes S.E., Hillier S.L., The Identification of Vaginal Lactobacillus Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species. J Infect Diseases 1999;180:6,1950-1956. doi: 10.1086/315109. PMID 10558952.
28. Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P., Bacterial flora of the female genital tract: Function and immune regulation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2007;21:3,347-354. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004. PMID 17215167.
29. Fox Chelsea, Eichelberger Kacey, Maternal microbiome and pregnancy outcomes. Fertility and Sterility 2015;104:6,1358-1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037. ISSN 0015-0282. PMID 26493119.
30. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M., Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. Human Reproduction Update 2014;21:3,353-377. doi: 10.193/humupd/dmu065. ISSN 1355-4786.
31. Wassenaar T.M., Panigrahi P., Is a foetus developing in a sterile environment? Letters in Applied Microbiology 2014;59:6,572-579. doi: 10.1111/lam.12334. ISSN 0266-8254. PMID 25273890.
32. Stout Molly J., et al, Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. Am J Obstet Gynecology 2013;208:3,226e1-226e7. doi: 10.1016/j.agog.2013.01.018. ISSN 0002-9378.
33. Mor G., Kwon Ja-Young, Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. Am J Obstet Gynecology 2015;213(4):S131-S137. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.039. ISSN 0002-9378. PMID 26428492.
34. Antony Kathleen M., et al, The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. Am J Obstet Gynecology 2015;212:5,653.e1-653.e16. doi: 10.1016/j.agog.2014.12.041. ISSN 0002-9378.
35. Zheng Jia, et al, The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates. Nutrients 2015;7(8):6924-6937. doi: 10.3390/nu7085315. ISSN 2072-6643.
36. Payne M.S., Bayatibojakhi Sara, Exploring Preterm Birth as a Polymicrobial Disease: An Overview of the Uterine Microbiome. Frontiers in Immunology 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595. ISSN 1664-3224. PMC 4245917. PMID 25505898.
37. Franasiak J.M., Scott R.T., Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility 2015;104:6,1364-1371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.012. ISSN 0015-0282. PMID 26597628.
38. O'Hara Ann M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. PMC, EMBO rep. 2006;7:688-693.
39. Degli Esposti M., Chouaia B., Comandatore F., Crotti Elena, Sassera D., Lievens Patricia Marie-Jeanne, Daffonchio Daniele, Bandi C., Evolution of Mithocondria Reconstructed from the Energy Metabolism of Living Bacteria. PLoS One 2014;9:5,e96566, published online 2014 May 7. doi: 10.371/journal.pone.0096566.
40. Mackiewicz P., Bodyl A., Gagat P., Possible import routes of proteins into the cyanobacterial endosymbionts/plastids of Paulinella chromatophora. Theory Biosci 2012;131:1-18.10.1007/s12064-011-0147-7.
41. Xie J., Vilchez I., Mateos M., Spiroplasma bacteria enhance survival of Drosophila hydei attacked by the parasitic wasp Leptopilina heterotoma. PLoS One 2010;5:e12149. 10.1371/journal.pone.0012149.
42. Saridaki A., Bourtzis K., Wolbachia: more than just a bug in insects genitals. Curr Opin Microbiol 2010;13:67-72. 10.1016/j.mib.2009.11.005.

43. Koutsovoulos G., Makepeace B., Tanya V.N., Blaxter M., Palaeosymbiosis revealed by genomic fossils of Wolbachia in a strongyloidean nematode. PLoS Genet 2014;10:e1004397.10.1371/journal.pgen.1004397.
44. Genty L.-M., Bouchon D., Raimond M., Bertaux J., Wolbachia infect ovaries in the course of their maturation: last minute passengers and priority travellers? PLoS One 2014;9:e94577.10.1371/journal.pone.0094577.
45. Brelsfoard C., Tsiamis G., Falchetto M., Gomulski L.M., Telleria E., Alam U., et al, Presence of extensive Wolbachia symbiont insertions discovered in the genome of its host Glossina morsitans morsitans. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2728.10.1371/journal.pntd.0002728.
46. Poulin R., Manipulation of host behaviour by parasites: a weakening paradigm? Proc Biol Sci 2000;267:787-92. 10.1098/rspb.2000.1072.
47. Jones, SR. The occurrence and mechanisms of innate immunity against parasites in fish. Dev Comp Immunol. 2001;25:841–52. 10.1016/S0145-305X(01)00039-8.
48. Berenreiterová M., Flegr J., Kubena A.A., Nemec P., The distribution of Toxoplasma gondii cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. PLoS One. 2011;6:e28925.10.1371/journal.pone.0028925.
49. Okusaga O., Langenberg P., Sleemi A., Vaswani D., Giegling I., Hartmann A.M., et al. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2011;133:150-5. 10.1016/j.schres.2011.08.006.
50. Yagmur F., Yazar S., Temel H.O., Cavusoglu M., May Toxoplasma gondii increase suicide attempt - preliminary results in Turkish subjects? Forensic Sci Int 2010;199:15-7. 10.1016/j.forsciint.2010.02.020.
51. De Kievit T.R., Iglewski B.H., Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. Infect Immunol 2000;68:4839-49. 10.1128/IAI.68.9.4839-4849.2000.
52. Donlan R.M., Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis 2002;8:881-90. 10.3201/eid0809.020063.
53. Lade H., Paul D., Kweon J.H., Quorum quenching mediated approaches for control of membrane biofouling. Int J Biol Sci 2014;10:547. 10.7150/ijbs.9028.
54. Ryall B., Carrara M., Zlosnik J.E., Behrends V., Lee X., Wong Z., et al, The mucoid switch in Pseudomonas aeruginosa represses quorum sensing systems and leads to complex changes to stationary phase virulence factor regulation. PLoS One 2014;9:e96166. 10.1371/journal.pone.0096166.
55. McFall-Ngai M.J., Identifying "prime suspects": symbioses and the evolution of multicellularity. Comp Biochem Physiol 2001;129:711-23. 10.1016/S1096-4959(01)00406-7.
56. Williams P., Bacillus subtilis: a shocking message from a probiotic. Cell Host Microbe 2007;1:248-9. 10.1016/j.chom.2007.05.010.
57. Jabbari S., Heap J.T., King J.R., Mathematical modelling of the sporulation-Initiation network in Bacillus subtilis revealing the dual role of the putative quorum-sensing signal molecule PhrA. Bull Math Biol. 2011;73:181-211. 10.1007/s11538-010-9530-7.
58. Dogsa I., Choudhary K.S., Marsetic Z., Hudaiberdiev S., Vera R., Pongor S., et al, ComQXPA quorum sensing systems may not be unique to Bacillus subtilis: a census in prokaryotic genomes. PLoS One 2014;9:e96122. 10.1371/journal.pone.0096122.
59. Hartmann A., Rothballer M., Hense B.A., Schröder P., Bacterial quorum sensing compounds are important modulators of microbe-plant interactions. Front Plant Sci 2014;5:131. 10.3389/fpls.2014.00131.
60. DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P., Kusanovic J.P., Bik E.M., Gotsch F., Kim C.J., Erez O., Edwin S., Relman D.A., Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. PLoS One 2008;3:8,e33056.
61. Di Giulio D.B., Diversity of microbes in amniotic fluid. Semin Fetal Neonatal Med 2012;17:1,2-11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
62. DiMauro A., Neu J., Riezzo G., Martinelli D., Francavilla R., Indrio F., Gastrointestinal function development and microbiota. Ital J Pediatr 2013;39:15. Published online 2013 Feb 24. doi: 101186/1824-7288-15.
63. Adlerberth I., Wold A.E., Establishment of the gut microbiota in Western infants. Acta Paediatr 2009;98:229-238. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x.
64. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:11971-11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.

65. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P.A., Stobberingh E.E., Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118:511-521. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
66. Perez P.F., Doré J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P., Segura-Roggero I., Schiffrin E.J., Donnet-Hughes A., Bacterial imprinting of the neonatal immune system: a lesson from maternal cells? Pediatrics 2007;119:e724-e732. doi: 10.1542/peds.2006-1649.
67. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z., Fox L.K., Williams J.E., McGuire M.K., McGuire M.A.P., Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One 2011;6(6):e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313.
68. Newburg D.S., Neonatal protection by innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. J Anim Sci 2009;87,26-34.
69. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O., Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol 2007;5:e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
70. Marcobal A., Barboza M., Froelich J.W., et al, Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. J Agric Food Chem 2010;58:9,5334-5340.
71. Leah T., Stiemsma L.T., Reynolds L.A., Turvey S.E., Finlay B.B., The hygiene Hypothesis: current perspectives and futures therapies. Immunotargets Ther 2015;4:143-157. Published online 2015 Jul 27. doi: 10.2147/ITT.S61528 .
72. Breitbart Mya, Haynes M., Kelley S., Angly F., Edwards R.A., Felts B., Mahaffy J.M., Mueller Jennifer, Nulton J., Rayhawk S., Rodriguez-Brito B., Salamon P., Rohwer F., Viral diversity and dynamics in an infant gut. Res Microbiol 2008;159,367-373.
73. Vashampayan P.A., Kuehl J.V., Foula J.L., Morgan J.L., Ochman H., Francino M.P., Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. Genome Biol Evol 2010 Jan 6;2,53-66. doi: 10.1093/gbe/evp057.
74. Koening J.E., Spor A., Scalfone N., Fricher A., Stombaugh J., Knight R., Angenent L.T., Ley R.E., Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. PNAS 2011;108(Suppl. 1):4578-4585.
75. Euzéby J.P., Firmicutes. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN). 2013. Archived from the original on Jan 27, 2013. Retrieved 2013-03-20.
76. Sayers, et al, Firmicutes. National Center for Biotechnology Information (NCBI) taxonomy database. Retrieved 2013-03-20.
77. The All-Species Living Tree Project, 16S rRNA-based LTP release 111 (full tree) (PDF). Silva Comprehensive Ribosomal RNA Database. Retrieved 2013-03-20.
78. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Ligget Claire M., Nelson Karen E., Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. Science 2006;312(5778):1355-1359. doi: 10.1126/science.1124234.
79. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., et al and Consortium, MetaHIT, Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011;473,174-180.
80. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey Laura Wegener, Knight R., The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. Cell 2012 Mar 16;148:6,1258-1270.
81. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I., Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005 Mar 25;307(5717),1915-20.
82. McNeil N.I., The contribution of the large intestine to energy supplies in man. Am J Clin Nutr 1984 Feb;39(2),338-42.
83. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006 Dec 21;444(7122),1027-31.
84. Stams A.J., Metabolic interactions between anaerobic bacteria in methanogenic environments. Antonie Van Leeuwenhoek. 1994:66(1-3),271-94.
85. Rychlik J.L., May T., The effect of a methanogen, Methanobrevibacter smithii, on the growth rate, organic acid production, and specific ATP activity of three predominant ruminal cellulolytic bacteria. Curr Microbiol 2000 Mar;40(3),176-80.
86. Peretó J., López-García P., Moreira D., Ancestral lipid biosynthesis and early membrane evolution. Trends Biochem Sci 2004 Sep;29(9),469-77.

87. Umeno Daisuke, Tobias A.V., Arnold F.H., Diversifying Carotenoid Biosynthetic Pathways by Directed Evolution. Microbiol Mol Biol Rev 2005 Mar;69(1),51-78. doi: 10.1128/MMBR.69.1.51-78.2005.
88. Wang K.C., Ohnuma S., Isoprenyl diphosphate synthases. Biochim Biophys Acta 2000 Dec 15;1529(1-3),33-48.
89. Schneider H., Schwiertz A., Collins M.D., Blaut M., Anaerobic transformation of quercetin-3-glucoside by bacteria from the human intestinal tract. Arch Microbiol 1999 Jan;171(2),81-91.
90. Mallett A.K., Bearne C.A., Rowland I.R., Metabolic activity and enzyme induction in rat fecal microflora maintained in continuous culture. Appl Environ Microbiol 1983 Sep;46(3),591-595.
91. Watanabe M., et al, Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature 2006;439,484-489.
92. Thomas C., et al, TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. Cell Metab 2009;10,167-177.
93. Madsen D., et al, Analysis of bile acids in conventional and germfree rats. J Lipid Res 1976;17,107-111.
94. Miyata M., et al, Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression. J Pharmacol Exp Ther 2009;331,1079-1085.
95. Yassour Moran, Lim Mi Young, Tickle T.L., Sung Joohon, Lee Yun-Kaqyoung, Franzosa E.A., Morgan X.C., Gevers D., Lander E.S., Birren R.B.W., Huttenhower C., Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. Genome Medicine 2016;8,17. Published online 2016 Feb 17. doi: 10.1186/s13073-016-0271-6.
96. Hehemann J.H., Correc G., Barbeyron T., Helbert W., Czjzek M., Michel G., Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature 2010 Apr 8;464(7290),908-12. doi: 10.1038/nature08937.
97. Chiang P.K., Gordon R.K., Tal J., Zeng G.C., Doctor B.P., Pardhasaradhi K., et al, S-Adenosylmethionine and methylation. FASEB J 1996;10(4),471-480.
98. Kim J.-Y., Suh J.-W., Ji G.-E., Evaluation of S-Adenosyl-L-Methionine Production by Bifidobacterium bifidum BGN4. Food Sci Biotechnol 2008;17(1),184-187.
99. Babbin B.A., Jesaitis A.J., Ivanov A.I., et al, Formyl peptide receptor-1 activation enhances intestinal epithelial cell restitution through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of Rac1 and Cdc42. J Immunol 179,8112-8121.
100. Otte J.M., Cario E., Podolsky D.K., Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2004;126,1054-1070.
101. Garlanda C., et al, Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101,3522-3526.
102. Schabussova I., Hufnagl K., Wild C., et al, Distinctive anti-allergy properties of two probiotic bacterial strains in a mouse model of allergic poly-sensitization. Vaccine 2011;29(10),1981-1990.
103. Netea M.G. et al, Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release. J Immunol 2005;174,6518-6523.
104. van Heel D.A., Ghosh S., Hunt K.A., Mathew C.G., Forbes A., Jewell D.P., Playford R.J., Synergy between TLR9 and NOD2 innate immune responses is lost in genetic Crohn's disease. Gut 2005;54,1553-1557.
105. Watanabe T., Kitani A., Murray P.J., Strober W., NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor-2-mediated T helper type 1 responses. Nat Immunol 2004;5,800-808.
106. Bairead E., Association of NOD2 with Crohn's disease in a homogenous Irish population. Eur J Hum Genet 2003;11,237-244.
107. Strachan D.P., Taylor E.M., Carpenter R.G., Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. Arch Dis Child 1996 May;74(5),422-426.
108. Strachan D.P., Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989 Nov 18;299(6710),1259-60.
109. Greenwood B.M., Polyarthritis in Western Nigeria. I. Rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1969 Sep;28(5),488-96.
110. Ownby D.R., Johnson C.C., Peterson E.L., Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. JAMA 2002;288(8),963-972.
111. Benn C.S., Melbye M., Wohlfahrt J., Björkstén B., Aaby P., Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. BMJ 2004;328(7450),1223.

112. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C., et al, GABRIELA Transregio 22 Study Group Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364(8),701-709.
113. Matricardi P.M., Rosmini F., Riondino S., et al, Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. BMJ 2000;320(7232),412-417 .
114. Maizels R.M., McSorley H.J., Smyth D.J., Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later? Clin Exp Immunol 2014;177(1),38-46.
115. Rook G.A., Adams V., Hunt J., Palmer R., Martinelli R., Brunet L.R., Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. Springer Semin Immunopathol 2004;25(3-4),237-255.
116. van den Biggelaar A.H., van Ree R., Rodrigues L.C., et al, Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. Lancet 2000;356(9243),1723-1727.
117. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C., Björkstén B., Engstrand L., Andersson A.F., Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut 2014;63(4),559-66. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249. Epub 2013 Aug 7.
118. Hoskin-Parr L., Teyhan A., Blocker A., Henderson A.J., Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. Pediatr Allergy Immunol 2013 Dec;24(8),762-71. doi: 10.1111/pai.12153. Epub 2013 Dec 2.
119. Stecher B., Hardt W.-D., The role of microbiota in infectious disease. Trends Microbiol 2008;16,107-114.
120. Vollaard E.J., Clasener H.A., Colonization resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994;38,409-414.
121. Corr S.C., Li Y., Riedel C.U., et al, Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104,7617-7621.
122. Kaper J.B., Sperandio V., Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. Infect Immun 2005;73,3197-3209.
123. Madara J.L., Nash S., Moore R., et al, Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. Monogr Pathol 1990;31,306-324.
124. Laukoetter M.G., Nava P., Nusrat A., Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14,401-407.
125. Hooper L.V., Gordon J.I., Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science 2001;292,1115-1118.
126. Ismail A.S., Hooper L.V., Epithelial cells and their neighbors. IV. Bacterial contributions to intestinal epithelial barrier integrity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289,G779-784.
127. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al, Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. Gastroenterology 2001;121,580-591.
128. Smith K., McCoy K.D., Macpherson A.J., Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. Semin Immunol 2007;19,59-69.
129. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., et al, Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science 2001;291,881-884.
130. Pull S.L., Doherty J.M., Mills J.C., et al, Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102,99-104.
131. Shanahan F., The host-microbe interface within the gut. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16,915-931. doi: 10.1053/bega.2002.0342.
132. Abrams G.D., Bauer H., Sprinz H., Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum A comparison of germ-free and conventional mice. Lab Invest 1963;12,355-364.
133. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I., Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99,15451-15455.
134. Sonnenburg J.L., Chen C.T., Gordon J.I., Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host. PLoS Biol 2006;4,e413.
135. Rawls J.F., Mahowald M.A., Ley R.E., Gordon J.I., Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. Cell 2006;127,423-433.

136. Ohland C.L., MacNaughton W.K., Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010;298,G807-G819. doi: 10.1152/ajpgi.00243.2009.
137. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., et al, Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004;118,229-241.
138. Pull S.L., Doherty J.M., Mills J.C., et al, Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102,99-104.
139. Katakura K., Lee J., Rachmilewitz D., et al, Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis. J Clin Invest 2005;115,695-702.
140. Rhee S.H., Potoulakis C., Maye E.A., Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6,309-314.
141. Ma X., Mao Y.K., Wang B., Huizinga J.D., Bienenstock J., Kunze W., Lactobacillus reuteri ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296(4),G868–G875. doi: 10.1152/ajpgi.905.
142. Cryan J.F., Dinan T.G., Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012;13(10),701-712. doi: 10.1038/nrn3346.
143. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C., gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. J Appl Microbiol 2012;113(2),411-417. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
144. Indrio F., Riezzo G., Cavallo L., Di Mauro A., Francavilla R., Physiological basis of food intolerance in VLBW. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24(1),64-66. doi: 10.3109/14767058.2011.607583.
145. Lucchini R., Bizzarri B., Giampietro S., De Curtis M., Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning sign. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24(Suppl. 1),72-74. Epub 2011 Sep 5.
146. Buchen L., The New Germ Theory. Nature 2010;468,492-495. doi: 10.1038/468492a.
147. Wang Y., Hoenig J.D., Malin K.J., Qamar S., Petrof E.O., Sun J., Antonopoulos D.A., Chang E.B., Claud E.C., 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. ISME J 2009;3,944-954. doi: 10.1038/ismej.2009.
148. Morowitz M.J., Poroyko V., Caplan M., Alverdy J., Liu D.C., Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2010;125,777-785. doi: 10.1542/peds.2009-3149.
149. Forsythe P., Inman M.D., Bienenstock J., Oral treatment with live Lactobacillus reuteri inhibits the allergic airway response in mice. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(6),561-569.
150. Lyons A., O'Mahony D., O'Brien F., et al, Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. Clin Exp Allergy 2010;40(5),811-819.
151. Olszak T., An D., Zeissig S., et al, Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. Science 2012;336(6080),489-493.
152. Russell S.L., Gold M.J., Willing B.P., Thorson L., McNagny K.M., Finlay B.B., Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. Gut Microbes 2013;4(2),158-164.
153. Russell S.L., Gold M.J., Reynolds L.A., et al, Perinatal antibiotic-induced shifts in gut microbiota have differential effects on inflammatory lung diseases. J Allergy Clin Immunol 2015;135(1),100-109.
154. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., et al, Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterol 2012;142(1),46-54.e42. quiz e30.
155. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., et al, Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. Infect Immun 1998;66(11),5224-5231.
156. Madsen K.L., Doyle J.S., Tavernini M.M., Jewell L.D., Rennie R.P., Fedorak R.N., Antibiotic therapy attenuates colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. Gastroenterol 2000;118(6),1094-1105.
157. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N., Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010;105(12),2687-2692.
158. Hviid A., Svanström H., Frisch M., Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut 2011;60(1),49-54.

159. Rogier E.W., Frantz A.L., Bruno M.E., et al, Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(8),3074-3079.
160. Barclay A.R., Russell R.K., Wilson M.L., Gilmour W.H., Satsangi J., Wilson D.C., Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr 2009;155(3),421-426.
161. Garrett W.S., Lord G.M., Punit S., et al, Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. Cell 2007;131,33-45.
162. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., Libman I., LaPorte R., Tuomilehto J., Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000;23(10),1516-1526.
163. DIAMOND Project Group, Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med 2006;23(8),857-866.
164. D'Angeli M.A., Merzon E., Valbuena L.F., Tirschwell D., Paris C.A., Mueller B.A., Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164(8),732-738.
165. Virtanen S.M., Takkinen H.M., Nwaru B.I., et al, Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. JAMA Pediatr 2014;168(8),755-763.
166. Brugman S., Visser J.T.J., Hillebrands J.L., Bos N.A., Rozing J., Prolonged exclusive breastfeeding reduces autoimmune diabetes incidence and increases regulatory T-cell frequency in bio-breeding diabetes-prone rats. Diabetes Metab Res Rev 2009;25(4),380-387.
167. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., et al, Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia 2008;51(5),726-735.
168. Bonifacio E., Warncke K., Winkler C., Wallner M., Ziegler A.G., Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. Diabetes 2011;60(12),3300-3306.
169. Giongo A., Gano K., Crabb D.B., Mukherjee N., Novelo L.L., Casella G., Drew J.C., Ilonen J., Knip M., Hydty H., et al, Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. ISME J 2011;5,82-91.
170. Mejía-León M.E., Petrosino J.F., Ajami N.J., Domínguez-Bello M.G., de la Barca A.M., Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. Sci Rep 2014;4,3814.
171. Hara N., Alkanani A.K., Ir D., et al, Prevention of virus-induced type 1 diabetes with antibiotic therapy. J Immunol 2012;189(8),3805-3814.
172. Hviid A., Svanström H., Antibiotic use and type 1 diabetes in childhood. Am J Epidemiol 2009;169(9),1079-1084.
173. Lee Y.K., Mazmanian S.K., Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptative immune sistem? Science 2010;330,1768-1773.
174. Ochoa-Reparaz J., Mielcarz D.W., Wang Y., Begum-Hague S., Dasgupta S., Kasper D.L., Kasper L.H., A polysaccharide from the human comensal Bacteroides fragilis protects against CNS demyelinating disease. Mucosal Immunol 2010 Sep;3(5),487-95. doi: 10.1038/mi.2010.29. Epub 2010 Jun 9.
175. Hsin-Jung Wu, Ivanov I.I., Darce J., Hatori K., Shima T., Umesaki Y., Littman D.R., Benoist C., Mathis D., Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. Immunity 2010 Jun 25;32(6),815-827. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.001. Author manuscript; available in PMC 2011 Jun 25.
176. Chow J., Mazmanian S.K., A Pathobiont of the Microbiota Balances Host Colonization and Intestinal Inflammation. Cell Host Microbe 2010 Apr 22;(4),265-276. doi: 10.1016/j.chom.2010.03.004. Author manuscript; available in PMC 2011 Apr 22.
177. Baranzini S.E., Mudge J., van Velkinburgh J.C., Khankhanian P., Khrebtukova I., Miller N.A., Zhang L., Farmer A.D., Bell C.J., Kim R.W., May G.D., Woodward J.E., Caillier S.J., McElroy J.P., Gomez R., Pando M.J., Clendenen L.E., Ganusova E.E., Schilkey F.D., Ramaraj T., Khan O.A., et al, Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. Nature 2010 Apr 29;464(7293),1351-6. doi: 10.1038/nature08990.

178. Ley R.E., Baeckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I., Obesisy alters gut microbiota ecology. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102,11070-11075.
179. Gregor M.F., Hotamisligil G.S., Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 2011;29,415-445.
180. Ley R.E., Obesity and the human microbiome. Curr Opin Gastroenterol 2010;26,5-11.
181. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenk T., Cantare B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affoutit J.P., et al, A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 2009;457,480-484.
182. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidott M., Yu Y., Parameswaran P., Crowell M.D., Wing R., Rittmann B.E., Krajmaknik-Brown R., Human gut microbiota in obesity and after gastric by-pass. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106,2365-2370.
183. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrink A., Lambert D.M., et al, Changes in gut microbiota control inflamation in obese mice trough a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009;58,1091-1103.
184. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S., Sitamaran S.V., Knight R., Ley R.E., Gewirtz A.T., Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science 328,228-231.
185. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrin V., Mardis E.R., Gordon J.I., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006;444,1027-1031.
186. Turnbaugh P.J., Baeckhed F., Fulton L., Gordon J.I., Diet-induced obesity is linked to marked but recersible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe 2008;3,213-223.
187. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S., Brett-McClellan K.A., Engle M., Diamond M.S., Miller V.L., Virgin H.W., Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. Nature 2007;447,326-329.
188. Roussos A., Tsimpoukas F., Anastasakou E., Alepopoulou D., Paizis I., Philippou, Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. J Gastroenterol 2002;37,332-335.
189. Perry S., de Jong B.C., Solnick J.V., de la Luz Sanchez M., Yang S., Lin P.L., Hansen L.M., Talat N., Hill P.C., Hussain R., et al, Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis. PLOs One 2010;5,e8804.
190. Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K., Sadowsky M.J., Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol 2010;44,354-360.
191. Schabussova I., Hufnagl K., Wild C., et al, Distinctive anti-allergy properties of two probiotic bacterial strains in a mouse model of allergic poly-sensitization. Vaccine 2011;29(10),1981-1990.
192. Valladares R., Sankar D., Li N., et al, Lactobacillus johnsonii N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. PLoS One 2010;5(5),e10507.
193. Schultz M., Veltkamp C., Dieleman L.A., et al, Lactobacillus plantarum 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. Inflamm Bowel Dis 2002;8(2),71-80.
194. Nanda Kumar N.S., Balamurugan R., Jayakanthan K., Pulimood A., Pugazhendhi S., Ramakrishna B.S., Probiotic administration alters the gut flora and attenuates colitis in mice administered dextran sodium sulfate. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(12),1834-1839.
195. Calcinaro F., Dionisi S., Marinaro M., et al, Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. Diabetologia 2005;48(8),1565-1575.
196. Tang M.L., Ponsonby A.L., Orsini F., et al, Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2015;135(3),737-744.e8.
197. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., et al, Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2),389-395.
198. Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F., et al, Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(3),327-334.
199. Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P., McFarland L.V., Chinn J., van Belle G., Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. Gastroenterology 1989;96,981-88.

200. FAO, WHO and Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2009.
201. Plummer S., Weaver M.A., Harris J.C., Dee P., Hunter J., Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. Int Microbiol 2004;7,59-62.
202. Islam J., et al, Probiotics for the Prevention and Treatment of Clostridium difficile in Older Patients. Age Ageing 2012;41(6),706-711.
203. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J., Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. J Clin Gastroenterol 2006;40(3):235-243.
204. Park J., Kim M., Kang S.G., et al, Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. Mucosal Immunol 2015;8(1),80-93.
205. Vos A.P., van Esch B.C., Stahl B., et al, Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. Int Immunopharmacol 2007;7(12),1582-1587.
206. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., et al, Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med 2014;20(2),159-166.
207. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G., Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J Nutr 2008;138(6),1091-1095.
208. Koleva P.T., Valcheva R.S., Sun X., Gänzle M.G., Dieleman L.A., Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. Br J Nutr 2012;108(9),1633-1643.
209. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A., et al, Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. Gut 2011;60(7),923-929.
210. de Kivit S., Saeland E., Kraneveld A.D., et al, Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans. Allergy 2012;67(3),343-352.
211. van der Aa L.B., Heymans H.S., van Aalderen W.M., et al, Synbad Study Group Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. Clin Exp Allergy 2010;40(5),795-804.
212. van der Aa L.B., van Aalderen W.M., Heymans H.S., et al, Synbad Study Group Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. Allergy 2011;66(2),170-177.
213. Furrie E., Macfarlane S., Kennedy A., et al, Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. Gut 2005;54(2),242-249.
214. Harnett W., Harnett M.M., Filarial nematode secreted product ES-62 is an anti-inflammatory agent: therapeutic potential of small molecule derivatives and ES-62 peptide mimetics. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006 May-Jun;33(5-6),511-8.
215. McSorley H.J., O'Gorman M.T., Blair N., Sutherland T.E., Filbey K.J., Maizels R.M., Suppression of type 2 immunity and allergic airway inflammation by secreted products of the helminth Heligmosomoides polygyrus. Eur J Immunol 2012;42(10),2667-2682.
216. McSorley H.J., Blair N.F., Smith K.A., McKenzie A.N., Maizels R.M., Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. Mucosal Immunol 2014;7(5),1068-1078.
217. Blank M., Bashi T., Ben-Ami Shor Dana, Fridkin M., Barshack Iris, Volkov A., Shoenfeld Y., Helminthes Derivative for Treating Lupus and Colitis in Mice Models. Abstract Number:647 ACR/ARHP Annual Meeting. 2014.
218. Ruyssers N.E., De Winter B.Y., De Man J.G., et al, Therapeutic potential of helminth soluble proteins in TNBS-induced colitis in mice. Inflamm Bowel Dis 2009;15(4),491-500.
219. Cançado G.G., Fiuza J.A., de Paiva N.C., et al, Hookworm products ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice. Inflamm Bowel Dis 2011;17(11),2275-2286.
220. Schnoeller C., Rausch S., Pillai S., et al, A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory responses by induction of IL-10-producing macrophages. J Immunol. 2008;180(6),4265-4272.
221. Ferreira I., Smyth D., Gaze S., et al, Hookworm excretory/secretory products induce interleukin-4 (IL-4)+ IL-10+ CD4+ T cell responses and suppress pathology in a mouse model of colitis. Infect Immunol 2013;81(6),2104-2111.

222. Zaccone P., Fehérvári Z., Jones F.M., et al, Schistosoma mansoni antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. Eur J Immunol 2003;33(5),1439-1449.
223. Sandborn W.J., Elliott D.E., Weinstock J., et al, Randomised clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(3),255-263.
224. Croese J., O'Neil J., Masson J., et al, A proof of concept study establishing Necator americanus in Crohn's patients and reservoir donors. Gut 2006;55(1),136-137.
225. Summers R.W., Elliott D.E., Qadir K., Urban J.F. Jr., Thompson R., Weinstock J.V., Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2003;98(9),2034-2041.
226. Feary J., Venn A., Brown A., et al, Safety of hookworm infection in individuals with measurable airway responsiveness: a randomized placebo-controlled feasibility study. Clin Exp Allergy 2009;39(7),1060-1068.
227. Dawkins R., Gena egoistă. Publica, București, 2013. ISBN 978-606-8360-75-1.
228. Prince Amanda L., et al, The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. J Reproductive Immunology 2014;104-105,12-19. doi:10.1016/j.jri.2014.03.006. ISSN 0165-0378.

ETIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE

PRIONII

Maria Nica

TAXONOMIE

Prionii sunt particule proteice infecțioase, care au capacitatea de a infecta țesuturi ale animalelor, dar și ale omului, determinând îmbolnăvirea acestora. Produc boli specifice, care se transmit de la un organism la altul, în cadrul aceleiași specii sau interspecii. Nu posedă acizi nucleici, ceea ce îi face rezistenți la acțiunea radiațiilor UV.

Prionii au fost descoperiți în anul 1982 de Stanley Prusiner. Denumirea de prion provine de la abrevierea „proteinaceous infectious particle".

Componenta esențială a structurii prionilor o constituie proteina prionică scrapie-like (PrP Sc), care provine dintr-o proteină normală, „cellular prion protein"/PrP C, modificată, anormal pliată, rezistentă la proteinaza K. [1]. PrP C se găsește la persoanele sănătoase, la nivelul membranei citoplasmatice a celulelor din sistemul nervos central, dar și la nivelul altor țesuturi. Proteina celulară normală are rol protector pentru celulele nervoase, permițând adaptarea acestora la condiții de deficit de oxigen. PrP C este o sialoglicoproteină, alcătuită din 253 de aminoacizi, atașată la membrana celulară printr-o grupare de tip fosfatidil inozitol. Se consideră că această proteină, componentă a membranei celulare, are rol în adeziunea și comunicarea intercelulară.

PrP C este codificată de gena *PRNP,* localizată în brațul scurt al cromozomului 20. Mutațiile ce se produc în gena *PRNP* stau la baza declanșării bolii prionice genetice. Polimorfismul codonului 129 din structura genei *PRNP* este un factor de susceptibilitate în declanșarea unei boli prionice genetice.

Prionii nu conțin acizi nucleici purtători de informație genetică, iar infectivitatea se propagă simplu, prin conversie conformațională „autocatalitică", de la PrP la boala asociată PrP. [2]. Mărimea unei unități minime infecțioase (oligomer) este de 14 până la 28 PrP molecule. [3]

EPIDEMIOLOGIE ȘI MODALITĂȚI DE TRANSMITERE

Bolile prionice umane se manifestă sub formă sporadică, genetică sau dobândită: forma sporadică de boală Creutzfeldt-Jacob (sCJD), forma genetică (gCJD), forma iatrogenică (iCJD). Din punct de vedere istoric, se descrie boala prionică endemică, kuru, în regiunile tribale din Papua Noua Guinee, în ultima jumătate a secolului trecut. Această boală a apărut în urma practicilor endocanibalistice funerare, la populația Fore, ultimul caz fiind descris în anul 2005. [4]

a) Formele sporadice de boală Creutzfeldt-Jacob (sCJD) se manifestă ca demență progresivă, cu deces în următoarele 6 luni de la declanșarea bolii. [5]. Până acum, nu s-au descris factori de risc implicați. Datorită duratei scurte a bolii, ratele de incidență și mortalitate sunt similare; totuși, rata mortalității este utilizată de rutină pentru descrierea epidemiologică a bolii. Rata mortalității este constantă în timp și între diverse zone geografice: 1,5 cazuri/1 milion/an, cu incidență mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani. Recent, a fost descrisă o nouă formă de sCJD; această entitate se descrie ca o prionopatie cu PrP variabil sensibilă la acțiunea proteazei K (VPSPr). [6,7]

b) Formele genetice de boală Creutzfeldt-Jacob (gCJD): există 3 fenotipuri: *1).* boala ereditară Creutzfeldt-Jacob, *2).* sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), *3).* insomnia familială fatală (FFI). Aceste manifestări clinice prionice, genetice sunt datorate mutațiilor în gena *PRNP* și sunt autozomal dominante. Unele mutații în gena *PRNP* (Y145stop, Y226stop, Q227stop) determină fenotipuri clinice distincte, cum ar fi angiopatia cu depozitarea proteinelor prionice în vasele sistemului nervos central (SNC) sau angiopatia amiloidă cerebrală (PrP CAA). Incidența bolii genetice prionice (gCJD) variază de la țară la țară; Slovacia a raportat o incidență crescută de mai mult de 1 caz/million. [8,9]

c) Variante CJD (vCJD): noi forme de boală prionică umană s-au raportat încă din 1996. Datele biochimice, neuropatologice, epidemiologice și cele legate de modul de transmitere au indicat că vCJD sunt forme de encefalopatie spongiformă prionică bovină transmisă la oameni. Incidența acestei forme de boală prionică a crescut în Marea Britanie în perioada 1996-2001, când alte țări au început să raporteze creșterea numărului de cazuri: Franța, Spania. Predicția pentru viitorul unei eventuale epidemii indică faptul că numărul de cazuri va fi, totuși, limitat.

Profilul clinico-patologic se caracterizează prin afectarea populației tinere (media vârstei de deces este 29 de ani) și durata lungă a bolii. [10]

d) CJD iatrogenică (iCJD) apare prin expunere accidentală la prezența prionilor, prin proceduri medicale, neurologice, neurochirurgicale: implant de dura mater umană, tratament cu extract de hormoni pituitari, transfuzii de sânge. Cazurile sunt rare, mai puțin de 300 raportate și publicate. Date epidemiologice recente arată că sunt afectați indivizi cu vârsta sub 39 de ani. [11]

Mecanismul de transmitere a prionilor în cadrul bolilor neurologice degenerative (demența): în formele iatrogenice (iCJD) și alte variante (vCJD), transmiterea se face din periferie către SNC (iCJD) sau răspândirea prionilor se face prin intermediul LCR (vCJD, toate formele de boală prionică umană). Mecanisme similare s-au descris recent și pentru alte proteinopatii, cum ar fi bolile Alzheimer, Parkinson etc. [12,13]

BIBLIOGRAFIE

1. Prusiner S.B., Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:13363-13383.
2. Aguzzi A., Calella A.M., Prions: protein aggregation and infectious diseases. Physiol Rev 2009;89:1105-1152.
3. Silveira J.R., Raymond G.J., Hughson A.G., Race R.E., Sim V.L., Hayes S.F., Caughey B., The most infectious prion protein particles. Nature 2005;437:257-261.
4. Collinge J., Whitfield J., Mckintosh E., Beck J., Mead S., Thomas D.J., Alpers M.P., Kuru in the 21st century - an acquired human prion disease with very long incubation periods. Lancet 2006;367:2068-2074.
5. Geissen M., Krasemann S., Matschke J., Glatzel M., Understanding the natural variability of prion diseases. Vaccine 2007;25:5631-5636.
6. Sandberg M.K., Al-Doujaily H., Sharps B., Clarke A.R., Collinge J., Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phase. Nature 2011;470:540-542.
7. Gambetti P., Puoti G., Zou W.Q., Variably protease - sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein. J Mol Neurosci 2011;45:422-424.
8. Slivarichova D., Mitrova E., Ursinyova M., Uhnakova I., Koskova S., Wsolova L., Geographic accumulation of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia - environmental metal imbalance as a possible cofactor. Cent Eur J Public Health 2011;19:158-164.
9. Will R.G., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Mitrova E., de Silva R., D`Alessandro M., Delasnerie-Laupretre N., Zerr I., van Duijn C., Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. Ann Neurol 1998;43:763-767.
10. Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens S.N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Smith P.G., A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996347:921-925.
11. Ladogana A., PuopoloM., Croes E.A., Budka H., Jarius C., Collins S., Klug G.M., Sutcliffe T., Giulivi A., Alperovitch A., Delasnerie-Laupretre N., Brandel J.P., Poser S., Kretzschmar H., Rietveld I., Mitrova E., Cuesta J.P., Martinez-Martin P., Glatzel M., Aguzzi A., Knight R., Ward H., Procchiari M., van Duijn C.M., Will R.G., Zerr I., Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology 2005;64:1586-1591.
12. Walker L.C., Diamond M.I., Duff K.E., Hyman B.T., Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. JAMA Neurol 2013;70:304-310.
13. Jucker M., Walcker L.C., Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. Ann Neurol 2011;70:532-540.

VIRUSURILE

Simona Ruță

ASPECTE GENERALE. CLASIFICARE

Virusurile reprezintă o clasă heterogenă de agenți infecțioși care parazitează omul, animalele, plantele și bacteriile (bacteriofagi). Deși variate ca dimensiuni, morfologie, complexitate și compoziție chimică, virusurile prezintă câteva caracteristici comune [1,2]:

Parazitism strict intracelular: virusurile nu au sisteme proprii de furnizare/stocare de energie, sunt dependente de aparatul enzimatic celular și de sursele de energie celulară pentru multiplicare.

Dimensiuni reduse (de ordinul nanometrilor), motiv pentru care virusurile sunt ultrafiltrabile și vizibile doar în microscopie electronică. Singura excepție este reprezentată de nou-descoperitele virusuri-gigant, cu talie foarte mare și structură extrem de complexă, care include și adevărate uzine de sinteză proteică proprie. Aceste virusuri ADN sunt încadrate în noul ordin Megavirales (nucleo-cytoplasmic large DNA viruses), cu mai multe genuri distincte: Mimivirus (mimiking microbe), Mollivirus, Marseillevirus, Pandoravirus, Pithovirus, Faustovirus. [3]. Majoritatea infectează protozoare din genul Acanthamoeba, fiind izolate din diferite medii acvatice și sedimente. Nu este clar în ce măsură aceste virusuri-gigant sunt patogene pentru om [4], deși, inițial, au fost identificate într-un episod epidemic de pneumonii în Anglia. [5]

Structură simplă: virusurile sunt alcătuite din ***genom*** – reprezentat de o singură specie de acid nucleic – fie ADN ***(dezoxiribovirusuri),*** fie ARN ***(ribovirusuri)*** – și mai multe **învelișuri proteice** (obligatoriu capsida, facultativ anvelopa și o serie de învelișuri pericapsidare). Genomul este suportul infectivității virusurilor, iar proteinele virale sunt suportul antigenicității acestora. [2]

Capsida este un înveliș viral obligatoriu, de natură strict proteică, alcătuit din mai multe subunități identice – capsomere (proteine codificate de acidul nucleic viral), asamblate după regulile simetriei (helicoidale sau icosaedrice). Capsida este codificată integral de genomul viral.

Anvelopa este un înveliș viral facultativ (există virusuri anvelopate și virusuri neanvelopate), de natură glicolipidoproteică. Anvelopa include atât structuri codificate de genomul viral, cât și porțiuni lipidice preluate din membrana celulei infectate în cursul eliberării virionilor. Virusurile neanvelopate, datorită structurii externe exclusiv proteice, sunt mult mai stabile în mediul extern comparativ cu virusurile anvelopate, fiind rezistente la variații mari de temperatură, la pH acid și la acțiunea enzimelor proteolitice și a detergenților.

Clasificarea virusurilor cu genom ARN [Tabelul I]:

TABELUL I

Genom ARNss cu polaritate pozitivă	
Familia	**Genuri patogene pentru om**
Picornaviridae Nesegmentate, neanvelopate Ordin: Picornavirales	**Enterovirusuri** - ***virusurile Polio*** (poliomielită infantilă), - ***v. Coxsackie A*** (herpangină, rinofaringită, miocardită, boala mână-picior-gură, conjunctivită acută hemoragică), - ***v. Coxsackie B*** (meningită, encefalită, miocardită, pleurodinie, hepatite și pancreatite virale, posibil implicate în etiologia diabetului insulino-dependent), - ***v. ECHO,*** - alte ***enterovirusuri neclasificate*** – ex: enterovirusul D68 (a cauzat recent epidemii de infecții respiratorii în S.U.A.) și enterovirusul 71 (determină epidemii de paralizii acute flasce în Asia S.E.). **Parechovirusuri** – boli respiratorii și gastrointestinale de gravitate ușoară-medie, implicate și în miocardite și encefalite, **Rhinovirusuri** – infecții respiratorii ușoare, **Hepatovirus** – virusul hepatitic A (hepatită acută autolimitantă, cu transmitere fecal-orală).
Caliciviridae Nesegmentate, neanvelopate Ordin: neclasificat	**Norovirusuri** – gastroenterite acute virale nesezoniere, **Hepevirus** – include virusul hepatitic E (hepatită acută cu transmitere digestivă, evoluție autolimitantă, dar cu mortalitate mare la femeia gravidă în trimestrul III de sarcină); genotipuri noi cu posibilă transmitere prin consum de carne și organe infectate de la porci, cu potențial de cronicizare la persoane imunosupresate.
Astroviridae Nesegmentate, neanvelopate Ordin: neclasificat	Gastroenterite acute la copii și adulți.
Flaviviridae Nesegmentate, anvelopate Ordin: neclasificat	**Flavivirusuri** - ***transmise prin țânțari*** – v. West Nile (epidemii de meningoencefalite după 1996 în Europa și America de Nord), v. febrei galbene, v. febrei Denga (febre hemoragice cu arie largă de răspândire), v. encefalitei Saint Louis, v. encefalitei japoneze (endemic în America de Nord), v. encefalitei Murray Valley (Australia și Papua Noua Guinee), v. Zika (epidemii recente în Africa, Asia S.E., insulele din Pacific, America de N. și S.), - ***transmise prin căpușe*** – v. febrei de căpușe, v. Kyasanur Forest (Asia de Sud), v. febrei hemoragice Omsk (Rusia), **Hepacivirus:** virusul hepatitei C (cu transmitere preponderent parenterală și evoluție către cronicizare în >80% din cazuri).
Togaviridae Segmentate (alpha), anvelopate Ordin: neclasificat	**Rubivirus**: v. rubeolic – rubeolă, sindrom rubeolos congenital, **Alphavirus** – meningoencefalite transmise prin înțepătura țânțarilor (encefalita ecvină de Est, de Vest, venezueleană), Semliki Forest, Chikungunya etc.
Coronaviridae Nesegmentate, anvelopate Ordin: Nidovirales	**Coronavirus SARS, MERS** – sindrom acut respirator sever.

TABELUL I *Continuare*

Ordin: MONONEGAVIRALES **Genom ARNss cu polaritate negativă**	
Familia	**Gen și specii patogene pentru om**
Orthomyxoviridae Segmentate, anvelopate	**Virusurile gripale** A, B, C.
Paramyxoviridae Nesegmentate, anvelopate	**Morbilivirus:** ***v. rujeolic*** – rujeola, PESS, **Henipavirus:** ***v. Hendra*** (epidemii de meningoencefalită transmise de la suine – Asia), ***v. Nipah*** (encefalita transmisă de la caii de rasă – Australia), **Rubulavirus:** ***v. urlian*** – parotidita epidemică (oreion), **Pneumovirus:** ***v. sincițial respirator*** – bronșiolită, larigotraheobronșită, **Metapneumovirus:** bronșite, bronșiolită, **Paramyxovirus:** ***v. paragripale*** – bronșiolită, bronșite, larigotraheobronșită, pneumonii.
Rhabdoviridae Nesegmentate, anvelopate	**Lyssavirus:** ***v. rabic*** – rabie.
Arenaviridae Segmentate, anvelopate	**Complexul LCMV – Lassa virus (Lumea veche – emisfera estică** – Europa, Asia, Africa**):** ***v. coriomeningitei limfocitare*** (meningită), ***v. febrei Lassa,*** **Complexul Tacaribe virus (Lumea Nouă – emisfera vestică) –** ***v. febrelor hemoragice Junin, Machupo, Guanarito, Sabiá.***
Bunyaviridae Segmentate, anvelopate	**Hantavirus:** ***v. Hantaan,*** **Nairovirus:** ***v. febrei hemoragice Crimeea, Congo; v. Dugbe,*** **Orthobunyavirus:** ***v. Bunyawera,*** **Phlebovirus:** ***v. febrei hemoragice Rift Valley.***
Filoviridae Nesegmentate, anvelopate	**Ebolavirus:** febra hemoragică Ebola, **Marburgvirus:** febra hemoragică Marburg.
Bornaviridae Nesegmentate, anvelopate	**Bornavirus:** encefalomielita la cai și oi, patogenicitate necunoscută la om (asociere cu boli psihiatrice?).
Genom ARNss asociat cu reverstranscriptaza	
Retroviridae Genom diploid, nesegmentate, asociate cu RT, anvelopate	**Orthoretrovirinae:** ***Lentivirusuri – HIV,*** ***Deltaretrovirus: HTLV1 și 2*** (oncovirusuri nontransformante in vitro și lent oncogene in vivo), leucemii și limfoame cu celule T, **Spumaretrovirinae** – nepatogen pentru om.
Genom ARNds	
Reoviridae *(respiratory enteric orphan viruses)* Segmentate, neanvelopate	**Rotavirus** – boli diareice, nesezoniere, la copii sub 5 ani.

Pentru detalii privind clasificarea vezi *Index Virum*: www.life.anu.edu.au/viruses

ARNss(+) = ARN monocatenar cu polaritate pozitivă.
ARNss(-) = ARN monocatenar cu polaritate negativă (antimesaj).
ARNds = ARN dublu catenar.
ARNss RT = ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, asociat cu reverstranscriptaza.

Clasificarea virusurilor cu genom ADN (dezoxiribovirusuri) [1,6] [Tabelul II]:

TABELUL II

Genom ADNss	
Familia	**Gen și specii patogene pentru om**
Parvoviridae Anvelopate	**Erythro-parvovirus** – ***Parvovirus B19*** – boala a 5-a febrilă a copilăriei (eritem infecțios), crize aplazice la copii cu defecte congenitale ale hematopoiezei, **Boca-parvovirus** – ***Bocavirus uman*** – infecții ale tractului respirator inferior, gastroenterite, **Dependo-parvovirus** – ***virusuri adeno-asociate*** – platforma de cercetare pentru terapie genică – vectori virali nepatogeni pentru om, **Proto-parvovirus** – ***Bufavirus*** – gastroenterite, **Tetra-parvovirus** – ***Parvovirus uman 4*** (encefalite ?).
Genom ADNds	
Familia	**Gen și specii patogene pentru om**
Poxviridae ADNds, neanvelopate	**Orthopox: *v. variolei; v. vaccinia; v. cowpox; v. monkeypox,*** **Parapox: *v. orf; pseudocowpox,*** **Yatapox: *v. tanapox; Yaba monkey tumor virus,*** **Molluscipox: *v. molluscum contagiosum.***
HERPESVIRIDAE ADNds, anvelopate	**HHV1 – Herpes simplex 1 (HSV1)** – gingivostomatită, herpes facial, panariţiu herpetic, encefalita la adult în reactivare, posibil herpes genital,
Alfa-herpesvirinae	**HHV2 – Herpes simplex 2 (HSV2)** – herpes genital, enecefalită herpetică și herpes diseminat la nou-născut în transmitere maternofetală, posibil herpes facial**; HHV3 – varicelozosterian (VZV)** – varicelă (în infecția primară) și zona zoster (în reactivare),
Beta-herpesvirinae	**HHV4 – virus cytomegalic (CMV)** – malformații congenitale cu severitate variată în funcție de momentul transmiterii maternofetale,
Gama-herpesvirinae	**HHV6 – virus herpetic uman 6** – roseola infantum (eritem subit, boala a 6-a febrilă a copilăriei), **HHV7 – virus herpetic uman 7** – posibil roseola infantum (eritem subit, boala a 6-a febrilă a copilăriei), **HHV – virus Epstein-Barr (EBV)** – mononucleoză infecțioasă (infecția primară), limfom Burkitt (copii, Africa), cancer nazofaringian (adulți de sex masculin, Asia), boala limfoproliferativă post-transplant (pacienții cu grefe de țesut/organ), leucoplazia viloasă a limbii și limfoame, mai ales la nivelul SNC (pacienți infectați HIV), **HHV8 – virus herpetic uman 8** – sarcomul Kaposi, boala Castleman multicentrică, limfoame.

TABELUL II *Continuare*

Adenoviridae ADNds, neanvelopate	**Adenovirusuri A** (hAdV 31), **C** (hAdV 5) și **D** (hAdV 9,36,37) implicate în adipogeneză și obezitate, **Adenovirusuri B** și **C** – boli ale tractului respirator superior, inclusiv pneumonii, crup, **Adenovirusuri B** și **D** – conjunctivită. **Adenovirusuri F** (hAdV 40,41) și **G** (hAdV 52) – gastroenterite. O serie de adenovirusuri modificate genetic sunt utilizate ca vectori virali pentru terapie genică și vaccinuri.
Hepadnaviridae Genom ADN parțial dublu catenar, parțial circularizat, anvelopate	**Virusul hepatitei B (VHB)** – hepatită cu transmitere parenterală, sexuală, materno-fetală și prin contact direct. Determină cronicizare în peste 90% din cazuri la nou-născutul infectat prin transmitere maternofetală și în 2-10% din cazuri în formele dobândite la vârsta adultă, cu potențial de evoluție către ciroză, boală hepatică terminală și carcinom hepatic primitiv.
Papillomaviridae ADNds, genom circular, neanvelopate	**Papilomavirusuri umane** – peste 100 de genotipuri: **– cu risc oncogen scăzut (cele mai frecvente 6, 11)** implicate în apariția papiloamelor, verucilor, condilloma accuminata, displaziilor cervicale ușoare (LSIL) și papilomatozei laringiene recurente, **– cu risc oncogen ridicat (cele mai frecvente 16, 18)** implicate într-o serie de cancere în regiunea genitală (cancer de col uterin, vulvar, vaginal, penian, anal) și orofaringiană (carcinom tonsilar, laringian etc.).
Papovaviridae ADNds, genom circular, neanvelopate	**Polyomavirus BK** – infecții respiratorii ușoare, afecțiuni ale tractului renal la persoane imunosupresate post-transplant renal (disfuncție renală, stenoze uretrale, nefrită interstițială), **Polyomavirus JC** – leucoencefalopatie progresivă multifocală, mai ales la persoane imunucompromise, infectate HIV, **Polyomavirus Merkell-cell** (MCV) – carcinom cu celule Merkel (formă rară, dar foarte agresivă de cancer cutanat).

REPLICAREA VIRUSURILOR

Replicarea virusurilor este un proces complex și diferit în funcție de sistemul virus-celulă gazdă. O singură particulă inițială, numită ***virion parental,*** dă naștere, în urma replicării, unui număr uriaș (până la câteva zeci-sute de mii) de particule infectante noi, numite ***virioni progeni.*** Schematic, ciclul replicativ viral poate fi împărțit în 3 etape distincte [1,2,6]:

1. Eclipsa cuprinde: (a) ***adsorbția*** virionului parental la receptori celulari specifici – proteine situate pe membrana celulei gazdă; (b) ***internalizarea*** în celula gazdă și (c) ***decapsidarea*** – separarea acidului nucleic viral de învelișurile proteice.

Tropismul viral este rezultatul cuplării ***receptorilor celulari*** de către proteine virale existente pe capsida sau anvelopa virală. Fiecare virus utilizează receptori specifici; exemplu: virusul rabic – receptorii pentru

acetilcolină, HIV – moleculele CD4, virusul gripal – receptori pentru acidul sialic.

Adsorbția inițială a virionilor la receptorii celulei gazdă determină modificări conformaționale ale proteinelor virale, care expun noi domenii, capabile să cupleze alte molecule de pe membrana celulei, numite **coreceptori.** De exemplu, ***HIV*** poate utiliza drept coreceptori: molecule ***CCR5*** – receptori pentru beta-chemokine, pentru a infecta macrofagele, și celulele dendritice sau molecule ***CXCR4*** – receptori pentru alfa-chemokine, pentru a infecta limfocitele T helper. În acest fel, HIV își poate modifica tropismul în funcție de stadiul infecției (în stadiile inițiale ale infecției predomină tulpini macrofagotrope, iar în cele finale tulpinile limfotrope).

Cuplarea receptorilor și coreceptorilor inițiază replicarea virală. ***Anticorpii antivirali*** pot bloca această fază a replicării, protejând astfel organismul de boală. Anticorpii antivirali pot fi induși de infecții anterioare sau de imunizare (activă – prin vaccinare, sau pasivă – prin transfer transplacentar de la mamă la făt sau prin administrare de imunoglobuline specifice), ceea ce constituie suportul umoral al profilaxiei în viroze. De asemenea, etapa de adsorbție poate fi blocată de medicamente antivirale – este cazul ***blocanților de coreceptori CCR5 – Maraviroc,*** administrat în infecția HIV.

Susceptibilitatea la infecții este dependentă de densitatea receptorilor. Unele virusuri sunt pantrope – pot infecta celule sau țesuturi de la specii animale diverse, altele sunt patogene numai pentru om (uneori și pentru maimuțe hominoide). În general, receptorii sunt specifici fiecărei specii, însă, în urma contactului repetat al omului cu animale infectate, se poate realiza ***depășirea barierei de specie.*** Astfel s-au adaptat la om tulpini gripale aviare sau suine. Traversări succesive ale barierei de specie au dus la introducerea în specia umană a virusului imunodeficienței simiene – SIVcpz, ce infectează o specie particulară de cimpanzei: *Pan troglodites troglodites,* și apariția virusului HIV1. Există cele puțin 3 transferuri cimpanzeu-om documentate prin secvențiere nucleotidică și analiză filogenetică, realizate probabil prin transmitere percutanată/permucoasă în cursul vânătorilor de cimpanzei în Africa, care au dus la apariția HIV în jurul anilor 1920 (cea mai veche probă de plasmă umană infectată cu HIV1 provine din 1959, din Congo).

Internalizarea se realizează fie prin ***endocitoză,*** în cazul ***virusurilor neanvelopate*** (în acest caz, cel mai frecvent se produce o redistribuire a receptorilor membranari, iar celula gazdă transportă virionul într-o veziculă endocitară către lizozomii intracitoplasmatici, la acest nivel având loc degradarea învelișurilor proteice virale), fie prin ***fuziune,*** în cazul ***virusurilor anvelopate*** (acestea au proteine transmembranare specializate – factori de fuziune – ce amestecă lipidele membranare cu cele din

anvelopa virală, creând o punte de legătură între virion și celulă, prin care acidul nucleic viral pătrunde în interiorul celulei, iar învelișurile proteice rămân în exterior, fiind degradate). În citoplasma celulei gazdă rămâne doar genomul viral parental, servind ca matriță pentru faza de creștere logaritmică.

Internalizarea poate fi blocată prin rigidizarea structurii factorilor de fuziune, care nu mai pot realiza amestecul lipidelor membranare cu cele din anvelopa virală. Acesta este mecanismul de acțiune al unui medicament folosit în terapia de salvare din ***infecția HIV: enfivurtide (Fuzeon),*** care blochează astfel glicoproteina transmembranară gp41, factorul de fuziune viral.

Un anticorp monoclonal umanizat, Palivizumab, blochează specific factorul de fuziune al ***virusului sincițial respirator*** – fiind folosit în profilaxia acestei infecții la copiii cu risc crescut de îmbolnăvire: prematuri, cei cu displazie bronhopulmonară, cei cu boli cardiace congenitale.

Decapsidarea poate fi blocată numai în măsura în care este mediată de proteine virale – exemplul clasic este cel al ***infecției cu virusuri gripale: Amantadina*** și ***Rimantadina*** blochează proteina matrix ce formează un canal ionic prin care pătrund protoni în particula virală, inițiind decapsidarea.

2. Etapa de creștere logaritmică are drept scop ***sinteza de noi acizi nucleici virali*** și ***de noi proteine virale.***

Virusurile ADN se replică de regulă în nucleu (cu excepția poxvirusurilor), iar virusurile ARN în citoplasmă (cu excepția orthomyxovirusurilor).

În cazul virusurilor cu genom ADN, sinteza noilor acizi nucleici virali se face sub acțiunea unor ADN polimeraze, care provin cel mai frecvent din celula gazdă, există însă și ADN polimeraze virale – este cazul herpesvirusurilor și al poxvirusurilor. Virusurile ADN sunt dependente de stadiul ciclului celular pentru acces la polimerazele gazdei; cu toate acestea, există și virusuri capabile de replicare în celule în repaus sau în stadii de diferențiere terminală (exemplu: unele herpesvirusuri se replică în neuroni). Alte virusuri codifică proteine timpurii capabile să inhibe genele celulare responsabile de controlul ciclului celular – acestea au capacitate oncogenă (exemplu: papilomavirusurile).

Virusurile ARN își codifică propriile ARN polimeraze care vor sintetiza noii acizi nucleici virali. ARN polimerazele virale fac numeroase erori în timpul copierii acidului nucleic viral și nu au mecanisme de corecție a acestor încorporări greșite de nucleotide, astfel încât replicarea virusurilor ARN este caracterizată de variabilitate. Fidelitatea replicării este mult mai mare la virusurile ADN, care sunt mult mai stabile din punct de vedere antigenic.

Indiferent de tipul de genom, virusurile trebuie să sintetizeze un ARNm care servește drept matriță pentru sinteza proteinelor virale.

Există două tipuri de proteine virale sintetizate la nivelul ribozomilor celulari:

– ***proteine timpurii,*** cu rol enzimatic, ce inhibă procesele celulare și facilitează sinteza componentelor virale, participând și la formarea incluziilor virale – centri ai replicării virale în interiorul citoplasmei sau nucleului celular, utilizate în diagnosticul microscopic al infecției virale în cursul izolării pe culturi de celule sau în biopsii/necropsii din țesuturile afectate;

– ***proteine tardive, structurale*** ce vor intra în componenta învelișurilor proteice ale noilor virioni – capsida, respectiv anvelopa.

În funcție de stategia utilizată pentru sinteza ARNm, sunt definite 7 clase de virusuri [8]:

I. **ADNds** (ex.: adeno-, herpes-, poxvirusuri), care utilizează o enzimă celulară, ARN pol II pentru sinteza de ARNm.

II. **ADNss** (ex.: parvovirusuri), care utilizează ADN polimeraza celulară pentru sinteza unui ADNds, și, ulterior, ARN pol celulară pentru sinteza de ARNm.

III. **ARNds** (ex.: reovirusuri), care sintetizează o ARN polimerază ARN dependentă, ce va determina sinteza de ARNm și va conduce replicarea genomului.

IV. **ARNss(+) – virusuri ARN monocatenare cu polaritate pozitivă** (ex.: picorna-, flavi-, calicivirusuri), la care genomul parental servește direct ca ARN mesager, iar replicarea începe direct cu traducerea proteinelor virale nonstructurale, cu rol enzimatic, între care și o ARN polimerază virus-codificată, ce va conduce replicarea acidului nucleic.

V. **ARNss(-) – virusuri ARN monocatenare cu polaritate negativă** (ex.: ortho- și paramyxovirusuri), care au o enzimă virală preformată, introdusă în celula gazdă împreună cu genomul parental: *transcriptaza (replicaza) virală.* Această transcriptază determină sinteza unei copii complementare a genomului, care servește ca ARNm și este matriță pentru traducerea proteinelor nucleocapsidare. Acestea vor acoperi genomul parental, ancorând ARN polimeraza virală și declanșând sinteza de noi acizi nucleici virali.

VI. **ARNss(+) – virusuri care se replică printr-un intermediar ADN** (retrovirusuri). Aceste virusuri codifică o reverstranscriptază, enzimă ce sintetizează un ADN proviral pe matrița genomului parental. ADN proviral este translocat în nucleul celulei țintă și se va integra, sub acțiunea altei enzime virale – integraza, în genomul celular. Activarea sa, cu inițierea transcrierii, în urma căreia rezultă mai multe specii de ARNm – una care reprezintă noul genom progen, celelalte traduse în proteine virale, se face sub acțiunea concertată a unor factori celulari și virali, codificați de gene reglatorii.

VII. **ADNds – virusuri care se replică printr-un intermediar de tip ARN** (hepadnavirusurile). Aceste virusuri prezintă o polimerază virală

extrem de complexă, multifuncțională, care servește și ca reverstranscriptază. Virusul hepatitic B (VHB) are un genom ADN parțial dublu spiralat și parțial circularizat, care va fi completat în hepatocit, sub acțiunea polimerazei, și transformat în ADN covalent circular închis (ADNccc) – forma replicativă a virusului. ADNccc este transcris în mai multe specii de ARNm:

– o specie reprezintă un ARN pregenomic care va fi reverstranscris de polimeraza virală într-un ADNss, ulterior încapsidat și transformat în noul genom viral parțial dublu spiralat și parțial circularizat, identic cu cel parental;

– alte specii servesc pentru codificarea proteinelor virale structurale. Acestea din urmă sunt mult mai numeroase comparativ cu acizii nucleici virali și se vor autoasambla la nivelul membranei celulare, dând naștere ***particulelor virale vide,*** lipsite de genom (neinfecțioase), dar imunogene. Eliberarea acestor particule vide din hepatocit activează limfocitele T citotoxice, care vor induce liza imun-mediată, ce stă la baza patogeniei în hepatita B. Tot particulele vide servesc pentru încapsidarea genomului ARN a virusului hepatitic delta – un virus defectiv, incapabil să-și codifice propriile învelișuri proteice. De aceea, hepatita delta nu apare decât în coinfecția sau suprainfecția hepatitei B.

Faza de creștere logaritmică este deseori ținta medicamentelor antivirale. Cel mai frecvent se utilizează ***analogi nucleozidici,*** care sunt activați prin trifosforilare în celula gazdă și competiționează cu nucleotidele intracelulare pentru încorporarea în acidul nucleic viral progen, căruia îi inhibă elongarea.

Astfel de compuși sunt activi în ***infecția cu herpesvirusuri*** (Acyclovirul și derivații săi, Valaciclovir și Famciclovir, activi pe alfa-herpesvirusuri, Ganciclovir și Valganciclovir, activi pe beta-herpesvirusuri – virusul cytomegalic); aceștia au selectivitate mare față de celulele infectate viral, pentru că prima fosforilare a analogilor nucleozidici este realizată de o enzimă virală – timidin kinaza.

Tot analogi nucleozidici și nucleotidici, care inhibă reverstranscrierea și care sunt activați exclusiv de kinaze celulare, se administrează în ***infecția cu virusul HIV*** și ***virusul hepatitic B,*** iar recent au fost introduși în practică și inhibitorii nucleozidici ai polimerazei virale NS5B, ce conduce replicarea ***virusului hepatitic C.***

Enzimele virale importante în replicarea acidului nucleic viral sunt frecvent ținta medicamentelor antivirale. ***Inhibitorii de protează*** (proteina virală ce clivează precursorii polipeptidici traduși de pe ARNm viral în proteine individuale funcționale) sunt utilizați în ***infecția cu VHC,*** unde blochează o etapă inițială a creșterii logaritmice conduse de proteaza NS3/NS4A. În ***infecția cu HIV*** este blocată atât *reverstranscriptaza virală (inhibitorii nonnucleozidici ai reverstranscriptazei),* cât și *integraza* (care conduce inserția ADN proviral în ADN celular).

3. Faza de platou cuprinde: (a) ***maturarea*** proteinelor structurale pentru alcătuirea învelișurilor noilor virioni, (b) ***asamblarea*** acidului nucleic viral cu învelișurile proteice și (c) ***eliberarea*** virionilor progeni (prin citoliză, în cazul virusurilor neanvelopate, sau prin înmugurire, în cazul celor anvelopate).

Faza de platou este ținta medicamentelor virale în ***infecția HIV*** (inhibitorii proteazei virale blochează maturarea proteinelor virale și formarea de virioni progeni), în ***infecția cronică cu VHC*** (inhibitorii proteinei NS5A blochează atât formarea complexului replicativ, cât și asamblarea virală) și în infecția cu ***virusuri gripale*** (inhibitorii de neuraminidază blochează eliberarea virionilor progeni din celula țintă).

BIBLIOGRAFIE

1. Knipe D.M., Howley P.M. (eds. in chief), Fields Virology, 6th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams Wilkins, 2013.
2. Cernescu C., Virusologie Medicală. Edit. Medicală, 2012.
3. Colson P., La Scola B., Levasseur A., Caetano-Anollés G., Raoult D., Mimivirus: leading the way in the discovery of giant viruses of amoebae. Nat Rev Microbiol 2017;15(4):243-254.
4. Vanspauwen M.J., Schnabel R.M., Bruggeman C.A., et al, Mimivirus is not a frequent cause of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. J Med Virol 2013;85(10):1836-41.
5. Raoult D., La Scola B., Birtles R., The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. Clin Infect Dis 2007;45(1):95-102.
6. Cernescu C., Ruță Simona, Curs Concis de Virusologie. Edit. Universității Carol Davila, 2002.
7. Bush S., Tebit D.M., HIV-1 Group O Origin, Evolution, Pathogenesis, and Treatment: Unraveling the Complexity of an Outlier 25 Years Later. AIDS Rev 2015;17(3):147-58.
8. Baltimore D., Expression of animal virus genomes. Bacteriol Rev 1971;35(3):235-241.

MECANISMELE REZISTENȚEI ÎN VIROZE

Mecanismele apărării antivirale se bazează pe efectori ai *rezistenței nespecifice* (înnăscută, care operează similar indiferent de tipul de microorganism) și efectori ai *rezistenței specifice* (dobândită, îndreptată specific împotriva unui anumit patogen), care acționează sinergic.

Rezistența nespecifică în viroze este asigurată de sinteza de ***interferoni*** (o familie de glicoproteine cu rol antiviral, imunomodulator și anticelular) și de acțiunea ***celulelor NK*** (natural killer), care asigură liza celulelor infectate viral.

Recunoașterea pattern-urilor moleculare specifice patogenilor PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) de către receptorii specifici PRR (pattern recognition receptors) – în cazul virusurilor – receptori membranari TLR *(Toll-like)*, sau citoplasmatici – RIG-I *(retinoic*

acid-inducible gene 1 protein) – o ARN helicază implicată în alterarea structurii secundare a ARNm, inițiază o cascadă de semnalizare, ce va duce la activarea unui factor de transcriere – IRF-3 *(interferon regulatory factor-3),* sub influența căruia se exprimă genele pentru interferoni. Odată sintetizați, interferonii se leagă la receptori specifici și activează calea de semnalizare Jak *(Janus kinase)*-STAT *(signal transducer and activator of transcription),* care duce la expresia genelor stimulate de interferon (ISG – *interferon stimulated genes;* exemple: 2',5-oligoadenilat sintetaza, protein kinaza dependentă de ARNds, proteinele Mx). Acestea mediază acțiunea antivirală și anticelulară a interferonului, inducând o stare de rezistență la replicarea virală în celulele învecinate, prin facilitarea degradării ARNm și inhibarea sintezei proteice. Interferonul recombinant, utilizat în clinică, are același mecanism de acțiune ca al interferonului endogen, dar atinge concentrații mult mai mari in vivo, ceea ce crește eficacitatea acțiunii antivirale.

Interferonul joacă un rol esențial în imunitatea împotriva multor infecții virale. De exemplu, erori în activarea căii de semnalizare ce duce la expresia genelor stimulate de interferon facilitează neuroinvazivitatea și neurovirulența virusului Herpes simplex 1, iar mutații într-o serie de receptori implicați în imunitatea înnăscută (TLR-3, UNC-93B, TRIF, TRAF3) predispun la dezvoltarea encefalitei herpetice. [4]. Polimorfisme unice la nivelul genei pentru interleukina 28B, ce codifică receptorul pentru interferonul lambda, sunt asociate cu evoluția naturală și sub tratament cu interferon a infecției cu virus hepatitic C. [5]

Interferonul pegylat este formula preferată de administratre a interferonului, datorită timpului de înjumătățire mai lung comparativ cu al interferonului recombinant clasic (ceea ce permite administrarea unei singure doze pe săptămână) și profilului superior de siguranță. Există 2 preparate comerciale:

– Peg-IFN-alfa-2a (Pegasys, produs de Hofmann La-Roche), ce conține o moleculă ramificată de 40 kDa de polietilenglicol, cu timp de absorbție și de înjumătățire mai lung și rată mai lentă de cleareance – administrat în doză fixă de 180 μg, o dată pe săptămână.

– Peg-IFN-alfa-2b (PEG–Intron, produs de Schering-Plough/Merck), ce conține o moleculă liniară de 12 KDa de polietilenglicol, care are volum de distribuție mai larg și este administrat în doză variabilă, în funcție de greutatea corporală (1,5 μg/kg corp, o dată pe săptămână).

Interferonul pegylat se administrează:

– în monoterapie în tratamentul hepatitei B cronice (deși există și studii care susțin eficiența mai mare a adminstrării sale combinate cu analogi nucleozidici/nucleotidici de reverstranscriptază) sau

– în combinații cu ribavirina și/sau inhibitori de protează în hepatita C cronică. Începând cu 2013, majoritatea tratamentelor în hepatita C cronică

se bazează pe combinații interferon-free, ce asociază inhibitori de polimerază NS5B, inhibitori de protează NS3/4A și inhibitori de proteină NS5A.

Administrarea locală a interferonului alfa recombinant a dat unele rezultate în keratoconjunctivite și alte afecțiuni oculare de etiologie virală [6], precum și în unele cazuri de papilomatoză cutanată. Interferonul gama este utilizat în tratamentul unor leucemii și limfoame și se încearcă utilizarea interferonului beta și interferonului beta pegylat în scleroza multiplă și alte afecțiuni neurologice, mizându-se pe acțiunea sa imunomodulatoare [7], însă cu rezultate relativ modeste. De asemenea, sunt în curs de testare agoniști selectivi ai receptorilor TLR, ce stimulează sinteza de interferon tip 1, cu administrare topică în diferite boli alergice respiratorii (agoniști de TLR-7) în vederea restabilirii balanței subseturilor limfociare Th1/Th2.

Rezistența specifică este mediată de sinteza anticorpilor antivirali de către limfocitele B transformate în plasmocite și de acțiunea limfocitelor T helper (CD4 pozitive) și T citotoxice (CD8 pozitive). Imunitatea celulară joacă rolul cel mai important în cursul infecțiilor virale. Există unele anomalii congenitale ale răspunsului imun care se traduc fie prin lipsa sintezei anticorpilor (agamaglobulinemie), fie prin lipsa unor celule imunocompetente. Copiii cu agamaglobulinemie pot vindeca virozele, în condițiile în care se păstrează acțiunea celulelor imunocompetente, pe când cei cu deficiențe ale răspunsului imun celular fac forme severe, chiar letale ale infecțiilor virale, în ciuda sintezei de anticorpi antivirali.

Recunoașterea antigenelor virale se realizează diferit pentru fiecare tip de limfocit: receptorul limfocitelor B (*BCR* – B cell receptor) recunoaște ***epitopi conformaționali*** – prezenți pe capsidă sau anvelopa virală, în timp ce receptorul limfocitelor T (*TCR* – T cell receptor) recunoaște doar ***epitopi liniari*** (secvențe scurte de aminoacizi), obținuți prin procesarea proteinelor virale și prezentarea acestora, asociate moleculelor CMH, de către ***celulele prezentatoare de antigen*** (celule dendritice, macrofage). [1,2]

Limfocitele T citotoxice (LTc, CD8+) recunosc antigene virale prezentate în contextul CMH clasa I. Odată activate, induc fie citoliză (prin distrucție mediată de perforine și granzime), fie apoptoza celulei infectate viral (activată prin molecule FasL, prezente pe suprafața limfocitelor activate).

Limfocitele T helper (LTh, CD4+) recunosc antigene virale prezentate în contextul CMH clasa a II-a. Rolul lor este de a sintetiza citokine activatoare ale răspunsului imun celular (IL-2 și IFN-gama – sintetizate de subsetul Th1) sau ale răspunsului imun umoral (IL-4, 5, 6, 10 – sintetizate de subsetul Th2).

Anticorpii se leagă de epitopi conformaționali de pe suprafața anvelopei sau capsidei virale, blocând adsorbția sau decapsidarea virală și neutralizând astfel infectivitatea virionilor ce disemineză prin sânge. Un mecanism important de apărare antivirală este reprezentat și de citotoxicitatea dependentă de anticorpi, un mecanism prin care anticorpii legați de antigene virale prezente pe suprafața unor celule infectate sunt recunoscuți de celule imune (limfocite NK, macrofage, neutrofile, eozinofile) prin receptorii pentru fracțiunea Fc a imunoglobulinelor, ceea ce declanșează liza celulei țintă.

PATOGENIA INFECȚIILOR VIRALE

1. Infecția virală litică, productivă decurge în celule permisive, ce susțin replicarea virală completă cu formarea și eliberarea virionilor progeni. Acest tip de infecție poate fi simptomatică sau clinic inaparentă, dar însoțită de excreție virală asimptomatică. Este cazul primoinfecției sau reactivării infecției latente cu herpesvirusuri, în care are loc expresia secvențială a genelor: alfa (imediat timpurii), beta (timpurii, enzimatice, ce conduc replicarea ADN viral) și gama (tardive, ce codifică proteinele structurale). **Infecțiile inaparente** produc cantități limitate de virus, fără să genereze modificări funcționale sau morfologice ale celulei gazdă. În condiții de imunosupresie sau în prezența unor coinfecții infecțiile inaparente se pot transforma în infecții productive.

2. Infecția virală persistentă se stabilește în celule cu permisivitate limitată, care generează selectarea unor tulpini virale cu multiplicare lentă sau cu persistența genomului viral sub formă epizomală. La nivelul țesutului infectat se realizează un echilibru între replicarea virală și diviziunea celulară, iar o serie de factori extracelulari (interferon, ARN interferent, anticorpi nonneutralizanți etc.) protejează celulele încă neinfectate și contribuie la instalarea persistenței virale. [2,8]. Exemple în acest sens sunt infecția cu ***virusul hepatitic B,*** în care forma replicativă a genomului viral – ADNccc – persistă în forma epizomală în hepatocit și se poate replica intermitent sau continuu, generând hepatite cronice persistente sau agresive, și cea cu ***virusul hepatitic C,*** în care se selectează cvasispecii virale nonneutralizante ce scapă de sub supravegherea răspunsului imun și generează cronicizarea infecției. Situația extremă este cea în care virusul nu se replică – **infecție abortivă,** dar *genomul viral se integrează în genomul celular,* putând genera ***transformarea celulară*** și inițierea carcinogenezei viral-induse. Exemplul clasic este cel al ***papilomavirusurilor umane*** care, în celule nonpermisive din stratul bazal al epiteliilor și mucoaselor, își integrează genomul în genomul celular, ceea ce determină

supraexpresia unor proteine virale timpurii – E6 și E7, ce inhibă antioncogenele celulare p53 și Rb, inițiind transformarea celulară.

3. Infecțiile virale latente sunt rezultatul opririi ciclului replicativ viral în fazele timpurii. Unele celule nu pot asigura asamblarea virionilor progeni sau eliberarea lor, dar susțin sinteza proteinelor virale nonstructurale. Latența este un fenomen caracteristic ***herpesvirusurilor,*** care pot rămâne într-o stare dormantă în anumite celule înalt specializate și, sub influența unor factori declanșatori variați, își pot relua replicarea completă, generând reactivări asimptomatice sau clinic aparente. De exemplu, alfa-herpesvirusurile rămân latente în nucleii senzitivi ai nervilor cranieni sau ganglionii senzitivi din rădăcinile posterioare ale nervilor spinali; beta-herpesvirusurile în limfocitele T, dar și în celule endoteliale, iar gama-herpesvirusurile în limfocitele B. În cursul latenței nu sunt sintetizate proteine virale, însă secvențele repetitive ale genomului viral sunt transcrise în specii de ARNm numite *LAT – latency associated transcripts,* ce inhibă expresia unor gene timpurii importante pentru infecția productivă. Practic, LAT pot fi procesate în molecule de microARN ce inhibă traducerea acestor gene timpurii sau pot determina modificări ale histonelor, convertind porțiuni din ADN viral în forme neproductive. Latența este un mecanism viral eficient de eludare a răspunsului imun. [10]. La instalarea latenței contribuie însă și factori celulari [11], prin:

– fixarea unor proteine celulare cu acțiune represoare la nivelul secvențelor din genomul viral care controlează expresia genelor α, imediat timpurii, ce inițiază replicarea virală;

– reducerea sau absența expresiei proteinelor celulare necesare activării genelor α;

– prezența unor de proteine care inhibă activitatea factorului de transcriere viral alfa-TIF, care inițiază replicarea.

Factori de virulență

Virulența este determinată de anumite gene virale, situate atât în regiuni ce codifică proteine virale importante (NSP4 la calicivirusuri), cât și în regiuni noncodante, netraduse în proteine. De exemplu, o mutație în regiunea 3′ netradusă a virusului polio reduce neurovirulența și este utilizată pentru obținerea unor tulpini atenuate, incluse în vaccinul antipolio oral, Sabin. [9]

Factori de virulență codificați de virus. Anumite proteine virale pot modifica răspunsul imun sau alte mecanisme de apărare ale gazdei, facilitând replicarea virală. De obicei, astfel de proteine sunt codificate de gene accesorii, ce nu sunt necesare pentru creșterea virusului in vitro, dar sunt factori de virulență esențiali in vivo.

Un exemplu sugestiv este ***HIV,*** care codifică o ***proteină accesorie – vif,*** ce blochează activitatea APOBEC3G – un important factor restrictiv al gazdei ce încearcă să se opună reverstranscrierii genomului viral. [12]

Gena NS1 a virusurilor gripale funcționează ca antagonist al interferonului, blocând mecanismele timpurii ale imunității nespecifice și promovând virulența. Tulpinile înalt patogene la păsări sau porci au în secvența NS1 particularități care le diferențiază de tulpinile moderat sau slab patogene și care se regăsesc la pacienții infectați cu tulpini aviare H5N1. [13]

O proteină nonstructurală a rotavirusurilor – NSP4 – reprezintă o enterotoxină virală, ce mediază mobilizarea calciului intracelular și secreția tranzitorie a ionilor de clor, cu producerea bolii diareice acute, caracteristică gastroenteritelor endemice, nesezoniere, rotavirale. [14]

Reglarea virulenței prin factori codificați de gazdă

Factori de restricție a replicării virale. Unele specii de primate (maimuțele din lumea veche) nu dezvoltă infecție HIV; deși virusul pătrunde în organism, replicarea este blocată prin acțiunea unui factor de restricție celular – TRIM 5alfa, care interacționează cu capsida virală, înaintea începerii procesului de reverstranscriere; în mod similar, la om, citozin dezaminaza APOBEC3G *(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme 3G)* se opune reverstranscrierii, convertind citozina în uracil în cursul sintezei ADN proviral; au fost descriși și alți factori celulari de restricție a replicării HIV. [15]

Există și ***factori genetici*** ce condiționează rezistența la anumite infecții virale – cazul cel mai cunoscut este al ***persoanelor rezistente la infecția HIV*** (<1% din populația caucaziană). Acestea au o formă modificată a genei ce codifică ***receptorul pentru beta-chemokine CCR5*** (o deleție de 32 de perechi de baze, prezentă în forma homozigotă), ceea ce împiedică infecția macrofagelor și celulelor dendritice, celule țintă în special în primele faze ale infecției HIV. [16]. Această proprietate a fost utilizată în scop terapeutic în singurul caz cunoscut până în prezent de ***vindecare funcțională a infecției HIV:*** este vorba de un pacient care a primit un transplant de celule stem hematopoietice (pentru tratarea unei leucemii mieloide) de la un donator care prezenta deleția de 32 de perechi de baze în gena CCR5 în forma homozigotă. Pacientul are și în prezent viremie nedetectabilă în absența oricărei terapii antiretrovirale. Vindecarea a fost favorizată de mai mulți factori (ablația completă a măduvei hematogene prin iradiere, o reacție grefă contra gazdă care a eliminat probabil o parte din rezervoarele virale, dar și un profil genetic favorabil: pacientul prezenta deja mutația în gena CCR5 în forma heterozigotă). [17]. Persoanele care prezintă defectul genetic în forma heterozigotă pot fi infectate cu HIV, dar sunt lent- sau nonprogresori și mențin un status imun

bun, chiar în absența tratamentului. Pornind de la aceste date, se încearcă abordări de terapie genică prin transplantul unor celule autologe de la pacienți HIV pozitivi, după întreruperea expresiei coreceptorilor CCR5 in vitro, cu nucleaze de tip zinc finger, însă deocamdată rezultatele sunt modeste. [18]

Controlorii (sau ***supresorii***) ***de elită*** în infecția HIV reprezintă un grup rar de persoane seropozitive (1 din 300 de pacienți) ce reușesc să mențină un nivel nedetectabil al replicării virale, un număr stabil de celule CD4 pozitive și să rămână complet asimptomatici în absența oricărui tratament. Deși nu există o explicație definitivă a acestui mecanism, unele studii argumentează existența unor factori celulari ce permit un control imun extrem de eficient, ce suprimă virusul care ar fi complet competent replicativ, în timp ce altele pledează pentru infecția cu variante virale atenuate sau defective. [19,20]. Un marker genetic – alela HLA-B*57 (molecula HLA I specifică), este asociat în mod constant cu controlul replicării HIV și limitarea rezervoarelor virale. S-a sugerat că eficiența procesului de reverstranscriere depinde de fosforilarea reverstranscriptazei de către kinaza dependentă de cicline 2 (CDK2), proces ce crește stabilitatea și fitness-ul enzimei virale. La controlorii de elită s-a demonstrat că un inhibitor celular al CDK2, proteina p21, este supraexprimat, ceea ce blochează reverstranscrierea. [21]

Virulența depinde de doza infectantă și calea de infecție, dar și de o serie de caracteristici ale gazdei: specie, vârstă, sex, susceptibilitate individuală.

Factori facilitanți ai replicării virale. ***MiRNA*** sunt specii de ARN mic, necodificant, monocatenar, cu lungime de 19-24 de nucleotide, înalt conservate, ce joacă un rol esențial în reglarea posttranslațională a expresiei genice. Replicarea virusului hepatitic C este dependentă de sinteza unui miRNA celular – miR-122. Există la ora actuală studii clinice de fază avansată ce testează o nouă formulă terapeutică – un oligonucleotid sintetic – Miravirsen, ce formează legături stabile cu molecula matură miR-122, inhibându-i funcția și împiedicând astfel replicarea VHC. [23]

Doza infectantă și **calea de infecție** pot fi esențiale pentru evoluția infecției. Un exemplu elocvent este virusul coriomeningitei limfocitare (un arenavirus transmis prin urina rozătoarelor infectate, ce determină rar la om meningite aseptice). Inocularea intracerebrală a unor doze foarte mici generează rapid decesul animalului de laborator, în schimb, acesta supraviețuiește după inocularea intraperitoneală a unor doze mari (>100 000 unități infecțioase). [9]

Bariera de specie. Multe viroze emergente sunt zoonoze. Trecerea de la o specie la alta este însoțită de creșterea virulenței, virusurile modificându-și patogenicitatea la noua specie gazdă. [8,9]

În mod normal, traversarea barierei de specie este restricționată de existența unor receptori și a unor mecanisme enzimatice distincte. Virusurile gripale de tip A pot infecta foarte multe tipuri de gazde (om, păsări, mamifere acvatice – foci, balene, delfini, mamifere domestice: porc, cal, pisică, sau sălbatice: tigri, leoparzi), însă există o restricție de specie. Astfel, în mod obișnuit, virusurile gripale aviare nu pot infecta omul, datorită conformației diferite a receptorilor celulari recunoscuți de hemaglutinina fiecărui virus (acid sialic – 2,3-beta-galactoza la pasăre, respectiv acid sialic – 2,6-beta-galactoza la om). În condițiile în care apar modificări conformaționale la nivelul hemaglutininei, care permit cuplarea receptorilor umani (acid sialic – 2,6-beta-galactoză), virusuri gripale aviare se pot transmite direct la om. Această traversare a barierei de specie este un mecanism eficient de variabilitate majoră (shift antigenic) pentru virusurile gripale. Un astfel de fenomen s-a produs în cursul pandemiei din 1918. Recrearea în laborator a tulpinii pandemice A/H1N1 din 1918 a arătat că genomul acestui virus este similar cu cel al unor virusuri aviare, prezentând mai multe reziduuri bazice la nivelul sitului de clivare a hemaglutininei, ceea ce determină lărgirea tropismului viral, precum și mutații compensatorii la nivelul neuraminidazei, ce permit legarea unor proteaze ale gazdei și generează creșterea virulenței. Tulpinile de virusuri gripale aviare H5N1 prezintă mai multe mutații ce acționează sinergic pentru depășirea barierei de specie și creșterea virulenței.

Coinfecții. Virusurile își pot potența reciproc infectivitatea. Un exemplu interesant este creșterea semnificativă a riscului de infecție HIV la persoane care au alte boli cu transmitere sexuală. La aceasta contribuie nu numai disrupția mucoaselor prin prezența ulcerațiilor genitale, dar și recrutarea crescută și activarea la nivelul porții de intrare a celulelor inflamatorii care prezintă receptori și corectori pentru infecția HIV. [24]. Experimente in vitro au arătat că celulele Langerhans infectate cu HSV2 sunt mai susceptibile la infecția HIV. Se pare că infecția HSV2 stimulează producția unei serii de peptide antimicrobiene de către celulele Langerhans (exemplu, LL37) care determină supraexpresia receptorilor CD4 și CCR5 pe aceste celule, facilitând adsorbția HIV.

BIBLIOGRAFIE

1. Louten J., Essential Human Virology. Elsevier Inc., 2016,
2. Cernescu C., Virusologie Medicală. Edit. Medicală, 2012.
3. Chung R.T., Gale M., Polyak S.J, et al. Mechanisms of Action of Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C: Summary of a Workshop. Hepatology (Baltimore, Md) 2008;47(1):306-320. doi: 10.1002/hep.22070.
4. Sironi M., Peri A.M., Cagliani R., et al, TLR3 Mutations in Adult Patients with Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus Encephalitis. J Infect Dis 2017;215(9):1430-1434.
5. Stättermayer A.F., Ferenci P., Effect of IL28B genotype on hepatitis B and C virus infection. Curr Opin Virol 2015 Oct;14:50-5.

6. Zhang X., De Paiva C.S., Su Z., et al, Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. Exp Eye Res. 2014 Jan;118:117-24.
7. Ortiz M.A., Espino-Paisan L., Nunez C., et al, New life to an old treatment: pegylated Interferon beta 1a in the management of multiple sclerosis. Curr Med Chem 2018. doi: 10.2174/0929867325666180226105612.
8. Flint J., Racaniello V.R., Rall G.F.; Skalka A,M,, Enquist L,W., Principles of Virology. 3rd ed. ASM Press, 2015.
9. Knipe D.M., Howley P.M. (eds. in chief), Fields Virology, 6th ed. Wolters Kluwer/|Lippincott Williams Wilkins, 2013.
10. Umbach J.L., Kramer M.F., Jurak I., Karnowski H.W., Coen D.M., Cullen B.R., MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. Nature 2008;454(7205):780-3.
11. Wilson A.C., Mohr I., A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. Trends Microbiol. 2012;20(12):604-611.
12. Sheehy A.M., Gaddis N.C., Choi J.D., Malim M.H. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. Nature 2002;418,646-50.
13. Mok B.W., Liu H., Chen P., et al, The role of nuclear NS1 protei in highly pathogenic H5N1 influenza viruses. Microbes Infect 2017;19(12):587-596.
14. Lundgren O., Svensson L., Pathogenesis of Rotavirus diarrhea. Microbes Infect 2001;3:1145-1156.
15. Samson M., Libert F., Doranz B.J., Rucker J., Liesnard C., Farber C.M., et al, Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996;382:722-5.
16. Ghimire D., Rai M., Gaur R., Novel host restriction factors implicated in HIV-1 replication. J Gen Virol 2018 Feb 19. doi: 10.1099/jgv.0.001026.
17. Hütter G., Nowak D., Mossner M., Ganepola S., Müssig A., Allers K., et al, Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009,360:692-8.10.1056/NEJMoa0802905.
18. Haworth K.G., Peterson C.W., Kiem H.P., CCR5-edited gene therapies for HIV cure: closing the door to viral entry. Cytotherapy 2017;19(11):1325-38.10.1016/j.jcyt.2017.05.013.
19. Deeks S.G., Walker B.D., Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. Immunity 2007 Sep;27(3):406-16. Review. PubMed PMID: 17892849.
20. Noyan K., Nguyen S., Betts M.R., et al, Human Immunodeficiency Virus Type-1 Elite Controllers Maintain Low Co-Expression of Inhibitory Receptors on CD4+ T Cells. Front Immunol 2018;9:19. doi: 10.3389/fimmu.2018.00019.
21. Leng J., Ho H.P., Buzon M.J., et al, A cell-intrinsic inhibitor of HIV-1 reverse transcription in CD4(+) T cells from elite controllers. Cell Host Microbe 2014;15(6):717-728. doi: 10.1016/j.chom.2014.05.011.
22. Jopling C.L., Yi M., Lancaster A.M., Lemon S.M., Sarnow P., Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. Science 2005;309:1577-81.
23. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., et al, Treatment of HCV infection by targeting microRNA. N Engl J Med 2013;368(18):1685-94.
24. Looker K.J., Elmes J.A.R., Gottlieb S.L., et al, Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017 17 (12):1303-1316.
25. Ogawa Y., Kawamura T., Matsuzawa T., et al, Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells. Cell Host Microbe 2013;13(1):77-86.

VIRUSURI ȘI CANCERE

Infecțiile virale sunt implicate în circa 16% din cancerele umane, cu variații importante între țările cu economie dezvoltată și cele în curs de dezvoltare. [1]. Virusurile oncogene acționează asupra mecanismelor celulare ce coordonează diviziunea normală a celulelor, inducând mutații discrete sau alterând expresia genelor cheie implicate în controlul ciclului celular. Există:

– virusuri oncogene ce determină activarea aberantă a unor proto-oncogene sau supraexpresia proteinelor codificate de acestea. Proto-oncogenele sunt gene celulare normale ce controlează progresia corectă în ciclul replicativ, funcționând ca factori de creștere, receptori ai factorilor de creștere, proteine implicate în semnalizarea intracelulară sau factori de transcriere (exemple, virusul hepatitic B și virusul Epstein-Barr);

– virusuri oncogene ce inactivează antioncogene celulare – gene supresoare ale tumorilor (exemplu, papilomavirusurile umane)

Retrovirusurile oncogene. Practic, oncovirusurile din familia Retroviridae pot fi grupate în două categorii importante:

– ***oncovirusuri rapid oncogene in vivo și transformante in vitro,*** care au oncogene virale proprii, dar în general sunt defective din punct de vedere replicativ, și au nevoie de virusuri helper pentru a-și exprima capacitatea transformantă;

– ***oncovirusuri lent oncogene in vivo și nontransformante in vitro,*** care nu au oncogene virale proprii, dar pot altera expresia unor proto-oncogene celulare.

Oncovirusurile rapid oncogene in vivo și transformante in vitro sunt patogene pentru o serie de specii animale, dar nu pentru om. Aceste virusuri au propriile oncogene – gene virale capabile să inducă transformare celulară, prin inserție în genomul celulei gazdă și să preia controlul ciclului celular, generând diviziune și proliferare celulară haotică, necontrolată, cu dezvoltarea rapidă a unor cancere extrem de agresive. Aceste virusuri sunt în general defective din punct de vedere replicativ, oncogenele înlocuind porțiuni din genele structurale. Există însă și o excepție importantă – virusul sarcomului Rous (primul virus oncogen descris, în 1911, de Peyton Rous, distins în 1966 cu premiul Nobel pentru Medicină pentru această descoperire). Este un retrovirus competent replicativ, prezentând o oncogenă proprie (v-src), separată de genele structurale, ce determină transformare celulară in vitro și in vivo, generând un cancer extrem de agresiv la puii de găină (sarcomul Rous).

Deși nepatogene pentru om, retrovirusurile rapid oncogene au fost modele importante pentru descifrarea controlului ciclului celular și pentru înțelegerea oncogenezei. Cercetările bazate pe studiul acțiunii acestor virusuri au dus la descoperirea modului de interacțiune a virusurilor oncogene cu materialul genetic celular (studii realizate de Howard Temin, Renato Dulbeco și David Baltimore, laureați ai premiului Nobel pentru Medicină în 1975) și a originii oncogenelor virale din oncogenele celulare (ipoteză formulată de Michael Bishop și Harold Varmus, laureați ai premiului Nobel pentru Medicină în 1989). [2]

Practic, astăzi se consideră că oncogenele virale sunt de fapt gene celulare achiziționate de virusuri în cursul replicării și selectate datorită capacității lor transformante. Oncogenele virale au structura similară cu

a proto-oncogenelor celulare (le lipsesc doar intronii), dar sunt sub controlul altor promotori (virali) și prezintă mutații sau deleții ce alterează produsul proteic, de obicei exprimat fuzionat cu alte proteine virale. De exemplu, oncogena v-src, din virusul sarcomului Rous, are structura similară cu proto-oncogene din familia src-kinazelor, importante componente ale semnalizării celulare în cursul diviziunii celulare, iar oncogena erb B (din virusul eritroblastozei aviare) este similară cu proto-oncogena Her2/Neu – membru al familiei receptorilor pentru factorul de creștere epitelial. Amplificarea acestei proto-oncogene celulare joacă un rol important în dezvoltarea unor tipuri agresive de cancer de sân, această proteină fiind un biomarker valoros pentru monitorizarea progresiei și o țintă pentru terapia bazată pe un anticorp monoclonal specific – Trastuzumab (Herceptin). [3]

Oncovirusurile lent oncogene in vivo și nontransformante in vitro generează cancere prin mutageneză inserțională. Practic, replicarea urmează pașii normali pentru un retrovirus: genomul viral ARNss+ este reverstranscris într-un ADN proviral, care se va integra în genomul celular, dar această integrare nu se face random, ci întotdeauna în imediata vecinătate a unei proto-oncogene celulare. Inserția provirusului duce la expresia aberantă a proto-oncogenei respective, ceea ce generează perturbarea diviziunii celulare, cu proliferare haotică și transformare celulară.

Singurele retrovirusuri umane oncogene sunt **delta retrovirusurile: HTLV1** și **2** (human T-cell leukemia viruses). HTLV1 și 2 se transmit parenteral, prin sânge și derivate de sânge, dar și sexual și maternofetal. Incidența infecției cu HTLV1 este mare în anumite regiuni din Japonia, Caraibe și Africa, iar a celei cu HTLV2 în America de Nord, de Sud și Centrală.

HTLV1 determină leucemia cu celule T a adultului (ATL) – o formă de leucemie cu prognostic foarte rezervat, datorită imunosupresiei induse și rezistenței la chimioterapie, limfoame cutanate cu celule T și o boală neurodegenerativă: parapareză spastică tropicală (TSP), numită și mielopatie asociată cu HTLV1 (HAM). A fost sugerată posibila implicare a HTLV1 și în apariția unor leucemii limfocitare cronice, a limfoamelor non-Hodgkin sau a mielomului multiplu. [4,5]

Odată integrate în genomul celular, HTLV sintetizează proteine reglatorii – tax, ce promovează replicarea virală și asigură transformarea limfocitelor T in vitro. Acestea sunt transactivatoare pentru regiunile LTR (long terminal repeats, de la capetele genomului viral) și capabile să crească transcrierea virală LTR mediată și să genereze supraexpresia și modularea unor promotori celulari implicați în proliferarea și diferențierea celulară, în sinteza citokinelor, a receptorilor pentru citokine și a moleculelor costimulatorii și în mecanismele de reparare a ADN. [6]. Totuși, se pare că expresia genei tax este relativ frecvent inactivată în cazurile de ATL, iar studii mai recente atribuie un rol critic în oncoge-

neza genei *HBZ* (HTLV1, basic leucine zipper factor), ce codifică un factor esențial în infectivitatea HTLV și promovarea proliferării celulelor T. [7]. HTLV pot să stimuleze creșterea celulară necontrolată și prin legare directă de kinazele dependende de cicline ce controlează normal trecerea dintr-o etapă de repaus în una activă a ciclului celular.

Papilomavirusurile umane (HPV). Infecția persistentă cu genotipuri HPV cu risc oncogen înalt este implicată în dezvoltarea unor leziuni displazice premaligne și în apariția cancerului de col uterin, precum și a altor cancere în sfera genitală (cancer vulvar, cancer penian, cancer anal și perianal) și în sfera orofaringiană (carcinom laringian, carcinom oral, carcinom scuamos tonsilar). Rolul HPV în oncogeneză a fost demonstrat în urma studiilor inițiate de Harald zur Hausen, recompensat cu Premiul Nobel pentru Medicină, 2008. [8]. Infecția persistentă se produce în celulele nonpermisive din straturile profunde ale epiteliului bazal. Aici genomul viral se integrează în genomul celular, ceea ce conduce la o replicare virală abortivă, fără formare de virioni progeni. Practic, ADN HPV se liniarizează și are loc expresia preferențială a unor gene virale timpurii – E6 și E7. Proteinele E6 și E7 inactivează antioncogenele celulare p53 și respectiv pRb, ceea ce conduce la expresia aberantă a ciclinelor și a kinazelor ciclin-dependente, cu progresie necontrolată în ciclul celular și transformare celulară. Cele două gene virale implicate în oncogenza E6 și E7 sunt situate în amonte față de o regiune de control – LCR (long control region), ce conține enhanceri ce pot fi activați de cofactori celulari sau virali. [9]. Deși infecția persistentă cu HPV de risc înalt este cauza cancerului de col uterin, pentru dezvoltarea procesului tumoral este necesară și o serie de cofactori, între care cei mai importanți sunt: utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale, multiparitatea, fumatul și coinfecția cu HIV. Alți cofactori probabili sunt reprezentați de coinfecția cu *Chlamydia trachomatis* și *Herpes simplex* virus tip 2 (HSV2), imunosupresia, deficiențe în dietă. Rolul factorilor genetici, epigenetici și imunologici, ca și al încărcării virale sau situlului de integrare este, la ora actuală, insuficient susținut de dovezi.

Vaccinarea anti-HPV asigură reducerea incidenței carcinomului de col uterin invaziv și a leziunilor precanceroase. Toate vaccinurile anti-HPV sunt produse prin tehnologia ADN recombinant și conțin particule neinfecțioase asemănătoare virionilor (VLP-virus-like particles), formate prin autoasamblarea proteinei capsidare majore L1 (specifică de tip) în capside virale goale, lipsite de genomul viral. [10]. Vaccinurile sunt produse în celule procariote (Gardasil®) sau eucariote (Cervarix®). Cele trei vaccinuri comerciale disponibile la ora actuală sunt:

1. **Cervarix®** – este un ***vaccin bivalent*** ce protejază împotriva genotipurilor HPV16/18 cu risc oncogen înalt. Vaccinul este produs prin expresia genelor L1 în celule eucariote. Vaccinarea determină o reducere de 92% a citologiilor anormale și are o eficiență de 94-100% în prevenirea infecției persistente.

2. **Gardasil®** – este un ***vaccin tetravalent*** ce protejează împotriva genotipurilor HPV6/11 (cu risc oncogen scăzut) și a genotipurilor HPV16/18 (cu risc oncogen înalt). Este produs prin expresia genelor L1 în celule procariote. În România, vaccinul se comercializează sub denumirea de Silgard®.

3. O varianta a acestui vaccin – **Gardasil 9®**, este un ***vaccin nonavalent***, conține genotipurile HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58.

În general, toate aceste vaccinuri sunt recomandate pentru imunizarea de rutină a fetițelor cu vârste între 11-12 ani, ținând cont de faptul că există o probabilitate ridicată de achiziție a infecției HPV imediat după debutul vieții sexuale (practic, 25% dintre femei sunt infectate după primul an de la începerea vieții sexuale), iar eficiența vaccinului la femeile deja infectate este scăzută. De asemenea, administrarea vaccinului la această grupă de vârstă pare să inducă titruri mai înalte de anticorpi și are avantajul utilizării rețelei de medicină școlară pentru a se asigura o acoperire vaccinală cât mai completă. Vaccinul tetravalent și cel nonavalent sunt aprobate în SUA și pentru utilizarea la sexul masculin. Vârsta recomandată de administrare atât la fete, cât și la băieți, este 11-12 ani, dar vaccinul poate fi administrat și între 9-10 ani, și între 13-26 de ani, la ambele sexe. Vaccinurile previn cancerul de col uterin și leziunile precanceroase, cancerele anale, verucile genitale și alte afecțiuni cauzate de genotipurile de HPV conținute. Vaccinurile sunt înalt imunogene și sigure, oferind protecție pentru minim 5 ani, după o schemă completă de vaccinare ce include 3 doze de vaccin, administrate la 0-½-6 luni.

Vaccinarea nu înlocuiește screening-ul citologic/virusologic periodic și nu trebuie să afecteze măsurile de profilaxie împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Polyomavirusurile. Sunt cunoscute pentru capacitatea de a induce tumori pe modele animale, cazul cel mai cunoscut fiind al polyomavirusului murin descris de Gross în 1953, inițial considerat cauza unor tumori de glandă parotidă și ulterior implicat în apariția unor tumori de origine epitelială și mezenchimală. La ora actuală, singurul polyomavirus uman cu capacitatea oncogenă demonstrată este polyomavirusul Merkel. Carcinomul cu celule Merkel este o formă rară de tumoră neuroectodermală, extrem de agresivă (timp de supraviețuire <9 luni), ce apare cu frecvență mai mare la persoane vârstnice și la cei imunosupresați (similar sarcomului Kaposi). [11]. În circa 80% din aceste cancere de piele, a fost evidențiat polyomavi-

rusul integrat clonal, descoperit printr-o metodă inovativă de secvențiere ARN nedirecționată – digital transcriptome subtraction [12], ce codifică o oncogenă proprie – antigenul T mic, ce induce transformare celulară. [13]

Gamaherpesvirusurile

Virusul Epstein-Barr. Este un herpesvirus ubicuitar, ce infectează >90% din populația globului, fiind frecvent achiziționat în copilărie în formă asimptomatică sau asociat mononucleozei infecțioase. Are drept sediu principal al latenței limfocitele B de memorie din sânge și măduva osoasă, în care expresia genelor virale este foarte restrictivă.

Reactivarea infecției latente, în special în condiții de imunosupresie, sau asociat cu anumiți factori de mediu, poate conduce la apariția unor proliferări limfoide maligne, cu aspect clinic variat:

– limfomul Burkitt (o formă endemică, există în Africa Centrală și de Est la copii, în regiuni cu incidență mare a malariei, cu evoluție extrem de agresivă);

– carcinomul nazofaringian (endemic în Asia de Sud-Est, Africa mediteraneană și unele populații de eschimoși), probabil asociat cu factori genetici sau de mediu (inclusiv co-carcinogeni din dietă: pește sărat, nitrosaminele derivate din modul de preparare a alimentelor în regiune);

– limfomul post-transplant (o limfoproliferare inițial policlonală, ce poate deveni mono- sau oligoclonală, consecință a imunosupresiei pe linia limfocitelor T citotoxice, apare cu frecvența de 5-15% post-transplant cardiac, 10% post-transplant cardiopulmonar, 1-3% post-transplant renal și 1-2% post-transplant de măduvă osoasă;

– limfoamele asociate infecției HIV, inclusiv limfoamele la nivelul SNC (apar probabil datorită perturbării sintezei citokinelor ce promovează proliferarea autocrină a limfocitelor B transformate de EBV) și leucoplazia viloasă a limbii;

– o serie de alte tumori (limfoame cu celule T apărute mai ales în glandele parotide, un subset de limfoame Hodgkin și chiar unele tumori gastrice) a fost asociată cu infecția EBV.

> În cancerele asociate cu reactivări ale infecției EBV este întâlnită constant supraexpresia unor proteine virale timpurii care joacă rol de factori de creștere autocrini pentru limfocitele B, de receptori ai factorilor de creștere sau de activatori ai unor oncogene celulare. De altfel, virusul Epstein-Barr poate transforma limfocitele B in vitro, inducând imortalizare și fiind utilizat pentru obținerea unor linii celulare limfoblastoide.

În apariția limfomului Burkitt este implicată o activare anormală a proto-oncogenei celulare c-myc, ce apare în urma unei translocații cromozomiale – obișnuit t(8/14), posibil și t(8,2) sau t(8/22), ce mută o secvență

enhancer de pe cromozomii 14, 2, 22, ce codifică lanțul greu/ușor al imunoglobulinelor pe cromozomul 8, în vecinătatea genei c-myc. Malaria pare să joace un rol în dezvoltarea acestui cancer. Plasmodium falciparum (printr-o regiune bogată în cisteină dintr-o proteină membranară) acționează ca activator policlonal al limfocitelor B, preferențial în compartimentul celulelor de memorie, stimulând reactivarea EBV din acest sediu de latență, cu inhibiția răspunsului imun specific anti-EBV. S-a sugerat și că Plasmodium falciparum și hemozoina ar reprezenta liganzi pentru TLR-9, inducând în celulele infectate EBV o citidin dezaminază care ar stimula translocațiile cromozomiale caracteristice limfomului Burkitt. În ultimii ani sunt tot mai multe dovezi în sprijinul interferării expresiei genice EBV prin interacțiunea dintre specii de microARN (miRNA) virali și celulari. Limfomul Burkitt, în varianta întâlnită la copii, răspunde relativ bine la chimioterapie agresivă și tratament adjuvant cu Rituximab, un anticorp monoclonal himeră (uman/murin) ce se leagă specific de antigenul transmembranar, CD20, o fosfoproteinaă neglicozilată, situată pe limfocitele pre-B și B mature, atât normale, cât și maligne, mediind distrugerea acestora. [14,15]

Virusul herpetic uman 8 (HHV8, anterior cunoscut ca virus asociat sarcomului Kaposi). Este implicat în apariția unui cancer de celule endoteliale, sarcomul Kaposi, a bolii multicentrice Castleman (afecțiune limfoproliferativă rară) și a unui limfom primar la nivelul cavităților seroase: pleura, pericardul, peritoneul – PEL (primary effusion lymphoma). Toate aceste malignități au incidență mare la persoane imunosupresate, fiind în particular asociate cu infecția HIV, mai ales la sexul masculin, dar apar și post-transplant (mai ales renal). Mecanismele oncogenezei induse de HHV8 sunt complexe și insuficient înțelese. În genomul viral există un număr mare de cadre deschise de citire, dintre care unele codifică o serie de analogi celulari: proteine asemănătoare ciclinelor celulare, ce stimulează diviziunea celulară și inhibă apoptoza, ca și transcriptele virale asociate latenței (antigen nuclear asociat latenței – LANA), precum și o serie de citokine și chemokine virale ce stimulează angioproliferarea și inflamația, contribuind la promovarea carcinogenezei printr-un mecanism numit neoplazie paracrină. Mai multe specii de miRNA virali inhibă reactivarea virusului latent și facilitează transformarea celulară, proces la care participă și alți factori virus-codificați: proteina de legare a complementului, factorul de reglare a interferonului etc., ce ajută la eludarea răspunsului imun. [16]

Virusul hepatitic B (VHB). Peste jumătate din cazurile de carcinom hepatic primitiv (CHP) sunt asociate infecției persistente cu VHB, iar purtătorii cronici de AgHBs au un risc de 25-37 de ori mai mare de a dezvolta CHP, mai accentuat la pacienții cu ciroză. [17]

În cursul infecției persistente VHB, poate avea loc integrarea formei replicative ADNccc (covalent, circular, închis) în genomul celular, ceea ce duce la deleții la situl de integrare în genomul hepatocitar, cu afectarea unor gene implicate în controlul ciclului celular, în special al cascadei de semnalizare membrană-nucleu, și poate conduce la translocații cromozomiale. În plus, au loc rearanjări ale genelor virale, cu expresia proteinelor reglatorii codificate de gena X, ce pot determina activarea aberantă a proto-oncogenelor celulare, supraexpresia factorilor de transcripție și a unor inhibitori ai apoptozei și pot modula căile de semnalizare intracelulară. [18]. Genotipul viral pare a avea o importanță în progresia către CHP: în Asia riscul este mai mare în cazul infecției cu genotipul C comparativ cu genotipul B, iar în Europa genotipul D este mai frecvent asociat cu CHP comparativ cu genotipul A. De asemenea, un rol important pare să revină prezenței unor mutații punctiforme în promotorul genei core și unor deleții la nivelul genei preS. [19-21]

VHB este principala cauză de CHP în Asia-Pacific și Africa subsahariană, în strânsă legătură cu statusul endemic al infecției VHB, dar și cu existența unor co-carcinogeni alimentari: în special aflatoxina B1 – metabolit al ciupercii Aspergillus flavus, care contaminează hrana vegetală impropriu depozitată și care determină ruperea helixului de ADN și mutații la nivelul genei supresoare a tumorilor p53. În China, anumite toxine derivate din alge (Microcystin) ce contaminează apa par a fi asociate cu un risc crescut de cancer hepatic. O serie de modificări epigenetice intervin în riscul de carcinogeneză: hipometilarea globală asociată cu hipermetilări localizate promovează instabilitatea cromozomială și scade expresia genelor supresoare ale tumorilor. [22]

În Europa, 90% din CHP apar după ciroză avansată, ca efect al procesului ineficient de regenerare hepatică în urma infecției cu VHB sau VHC, ce duce la apariția unor mutații cumulative în ADN celular. Coinfecția cu HIV, obezitatea, diabetul, alcoolismul sunt factori importanți de risc pentru apariția și progresia CHP.

Virusul hepatitic C. Infecția cronică cu VHC poate progresa în decursul a două-trei decade către ciroză și carcinom hepatic primitiv. În Europa și America de Nord, mai mult de 60% din cazurile de CHP sunt asociate infecției cronice VHC. Inflamația cronică (susținută de o rețea complexă de limfotoxine, chemokine și citokine, a căror sinteză este stimulată de VHC) și fibroza (proteinele virale induc în celulele stelate hepatice eliberarea de mediatori profibrinogeni) joacă un rol esențial în oncogeneza determinată de VHC, atât datorită remodelării tisulare apărute ca urmare a regenerării ineficiente a hepatocitelor, cât și datorită disfuncțiilor metabolice promovate. În general, ficatul cirotic reprezintă

un micromediu tolerant ce facilitează evadarea clonelor de celule transformate de sub supravegherea imunologică. [23]

Nu trebuie neglijat nici impactul stresului oxidativ, al modificărilor epigenetice sau al interferării microbiotei intestinale. În plus, studii in vitro au arătat că atât proteine structurale (core), cât și nonstructurale (NS3 și NS5A) au potențial transformant, iar mutații comune în gena core (pozițiile 70, 91) au fost asociate cu eșecul terapiei bazate pe interferon și cu progresia către carcinom hepatic. [24-26]. O serie de proteine virale induce instabilitatea cromozomială prin acțiune asupra genelor celulare ce intervin în formarea fusului mitotic și organizarea centrozomilor.

De asemenea, o serie de comorbidități pare să constituie factori de risc în progresia hepatitei C cronice către carcinom hepatic: steatoza hepatică, rezistența la insulină, hemocromatoza (prin supraîncărcarea cu fier a hepatocitelor), deficitul de alfa$_1$-antitripsină, porfiria acută intermitentă, calculii biliari. A fost sugerată și existența unor factori genetici legați în special de anumite polimorfisme la nivelul genei pentru factorul de creștere epidermal. Statinele par a avea rol protector, probabil prin inhibarea replicării VHC, ciclul replicativ al acestui virus fiind în strânsă legătură cu metabolismul lipidic, atât în cursul adsorbției la hepatocit (între receptorii folosiți se numără receptorul scavenger B pentru HDL-colesterol, receptorii pentru LDL și o moleculă critică în absorbția colesterolului – Nieman Pick C1-like 1), cât și în cursul eliberării virionilor, care se realizează la nivelul polului apical hepatocitar, bogat în insule lipidice.

Sunt de semnalat câteva observații recente care indică posibilitatea recurenței rapide a unor cancere hepatice agresive la pacienți cu hepatită C cronică, care obțin răspuns virusologic susținut după tratament cu regimuri interferon-free. Acestea trebuie însă confirmate de studii ulterioare; mecanismul este încă necunoscut. Au fost sugerate down-reglarea genelor pentru interferon și interacțiunea cu miR-122, un microARN esențial pentru replicarea virală.

Utilizarea vectorilor virali pentru terapie în cancere

Oncoliza virală a fost sugerată ca posibil tratament în cancer de Levaditi și Nicolau [27-29], iar în prezent o serie de vectori virali este utilizată ca terapie oncolitică.

Utilizarea vectorilor derivați din alfa-herpesvirusuri în oncoliza virală

Genomurile alfa-herpesvirusurilor conțin în jur de 70 de gene codante, dintre care jumătate sunt funcționale și au roluri esențiale în ciclul replicativ, codificând o serie de proteine tegumentare și glicoproteine de pe suprafața virionului (implicate în internalizare), precum și enzime implicate în metabolismul nucleotidelor. Mai mult de 30 de gene ale VSH1 pot fi inactivate (una câte una) și înlocuite cu gene celulare (inactive sau

mutante in vivo) pentru a da naștere unor virusuri modificate genetic, dar capabile de creștere în linii celulare standard. Acest principiu permite utilizarea alfa-herpesvirusurilor în viroterapie. [30]

Imlygic (***talimogene laherparepvec-T-VEC*** – produs de Amgen Inc. prin BioVex Inc.) este un herpesvirus modificat genetic cu proprietăți oncolitice aprobat în octombrie 2015 de FDA pentru tratamentul local al leziunilor remanente, nerezecabile de melanom malign (cutanat, subcutanat, nodular) recurent după tratament chirurgical. Imlygic este un vector viral derivat dintr-o tulpină atenuată, competentă replicativ de VHS1, care exprimă GM-CSF (human granulocyte macrophage colony stimulating factor – factorul de stimulare a formării de colonii de granulocite și macrofage umane). Acest tratament nu a fost utilizat la pacienți cu metastaze viscerale și nu s-a demonstrat încă efectul asupra duratei totale de supraviețuire. Mecanismul activității este atribuit stimulării răspunsului imun antitumoral atât prin eliberarea de antigene tumorale consecutiv lizei tumorii, cât și prin stimularea sintezei de GM-CSF. [31]

Utilizarea vectorilor derivați din adenovirusuri în oncoliza virală

Cel puțin două tipuri de ***adenovirusuri modificate genetic*** sunt studiate ca agenți terapeutici în cancer: ***adenovirusul CG0070*** (studii clinice faza 3 pentru tratamentul cancerului de vezică urinară) și ***Oncorine*** (adenovirus uman recombinant tip 5, cu deleția regiunii ce codifică proteina E1b-55KD, ce se leagă de antioncogena p53, deja aprobat în China pentru tratamentul tumorilor de cap și gât). O platformă bazată pe utilizarea unor vectori adenovirali competenți replicativ, armați cu gene citotoxice este testată în cancerul de prostată, fie în monoterapie, fie combinată cu radioterapia, cu rezultate promițătoare. Recent, aceeași platformă a fost modificată pentru a încorpora o citokină proinflamatorie – IL-12, capabilă să inhibe angiogeneza și să stimuleze răspunsul imun antitumoral, iar sistemul a fost testat pe animal de laborator. [32]. Obstacole majore sunt reprezentate de mobilizarea răspunsului imun împotriva vectorului viral, care limitează eficiența unor rapeluri.

BIBLIOGRAFIE

1. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M., Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13(6):607-15. doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7. PMID: 22575588.2.
2. Weiss R.A., Vogt P.K., 100 years of Rous sarcoma virus J Exp Med 2011;208(12)2351-2355.
3. Haq R., Gulasingam P., Duration of trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in prolonged remission. Current Oncology 2016;23(2):91-95.
4. Proietti F., Carneiro-Proietti A.B., Catalan-Soares B.C., et al, Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene 2005;24:6058-6068.
5. Roucoux D., Murphy E., The epidemiology and disease outcomes of human T lymphotropic virus type II. AIDS Rev 2004;6:144-154.

6. Kataoka K., Nagata Y., Kitanaka A., et al, Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. Nat Genet 2015;47(11):1304-1315.
7. Ma G., Yasunaga J., Matsuoka M., Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. Retrovirology 2016;13:16. doi: 10.1186/s12977-016-0249-x.
8. zur Hausen H., The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). Angew Chem Int Ed Engl 2009;48:5798-5808.
9. Moody C.A., Laimins L.A., Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer 2010 Aug;10(8):550-60. doi: 10.1038/nrc2886. Epub 2010 Jul 1. Review. PubMed PMID: 20592731.
10. Sangar V.C., Ghongane B., Mathur G., Development of Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: a Review of Literature and Clinical Update. Rev Recent Clin Trials 2016;11(4):284-289.
11. Feng H., Shuda M., Chang Y., et al, Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. Science (New York, NY) 2008;319(5866):1096-1100.
12. Feng H., Taylor J.L., Benos P.V., et al, Human transcriptome subtraction by using short sequence tags to search for tumor viruses in conjunctival carcinoma. J. Virol 2007;81(20):11332-40.
13. Shuda M., Guastafierro A., Geng X., et al, Merkel Cell Polyomavirus Small T Antigen Induces Cancer and Embryonic Merkel Cell Proliferation in a Transgenic Mouse Model. PLoS One 2015;10(11):e0142329.
14. Chene A., Donati D., Orem J., et al, Burkitt's lymphoma as a polymicrobial disease: new insights on the interaction between Plasmodium falciparum and Epstein-Barr virus. Semin Cancer Biol 2009;19(6):411-20.
15. Moormann A.M., Snider C.J., Chelimo K., The company malaria keeps: how co-infection with Epstein-Barr virus leads to endemic Burkitt lymphoma. Curr Opin Infect Dis 2011;24(5):435-41.
16. Mesri E.A., Cesarman E., Boshoff C., Kaposi's sarcoma herpesvirus/Human herpesvirus-8 (KSHV/HHV8), and the oncogenesis of Kaposi's sarcoma. Nat Rev Cancer 2010;10(10):707-719.
17. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., et al, Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127(Suppl. 5):S35-50.
18. Bouchard M.J., Schneider R.J., The enigmatic X gene of hepatitis B virus. J Virol 2004;78(23):12725-34.
19. Yang H.I., Yeh S.H., Chen P.J., et al, Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008;100:1134-43.
20. Chen B.F., Liu C.J., Jow G.M., et al, High prevalence and mapping of pre-S deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. Gastroenterology 2006;130:1153-68.
21. Arzumanyan A., Reis H.M., Feitelson M.A., Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. Nat Rev Cancer 2013;13:123-35.
22. Park I.Y., Sohn B.H., Yu E., et al, Aberrant epigenetic modifications in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. Gastroenterology 2007;132(4):1476-94.
23. Lin M.V., King L.Y., Chung R.T., Hepatitis C virus-associated cancer. Annu Rev Pathol 2015;10:345-70.
24. Banerjee A., Ray R.B., Ray R., Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. Viruses 2010;2(9):2108-33.
25. Ke P.Y., Chen S.S., Hepatitis C virus and cellular stress response: implications to molecular pathogenesis of liver diseases. Viruses 2012 19;4(10):2251-90.
26. Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y., et al, Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. Hepatology 2007;46(5):1357-64.
27. Levaditi C., Nicolau S.S., Affinité du virus hèrpetique pour les néoplasmes épithéliaux. Compt Rend Soc Biol (Paris) 1922;87,498-500.
28. Levaditi C., Nicolau S.S., Vaccine et néoplasmes. Ann Inst Pasteur 1923;37:443-47.
29. Goins W.F., Huang S., Cohen J.B., Glorioso J.C., Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. Methods Mol Biol 2014;1144:63-79.
30. Ott P.A., Hodi F.S., Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Advanced Melanoma. Clin Cancer Res 2016;1;22(13):3127-31.
31. Freytag S.O., Zhang Y., Siddiqui F., Preclinical toxicology of oncolytic adenovirus-mediated cytotoxic and interleukin-12 gene therapy for prostate cancer. Mol Ther Oncolytics 2015;2. pii: 15006.

BACTERIILE

TAXONOMIE ȘI CLASIFICARE BACTERIANĂ

Maria Nica

Taxonomia este considerată a fi sinonimă cu sistematizarea, clasificarea în grupe taxonomice (pe bază de similaritate) a microorganismelor. Ea constă în identificarea și stabilirea nomenclaturii speciilor bacteriene. Prima clasificare bacteriană s-a bazat pe caractere morfologice și criterii biochimice. Progresiv, odată cu dezvoltarea tehnologiei, s-au introdus criterii chemotaxonomice și metode genotipice. Mult timp, apartenența la clase taxonomice s-a făcut pe baza relațiilor filogenetice, codificate de macromolecule înalt conservate, cum ar fi genele 16S sau 23S rRNA.

În 1987, „Ad Hoc Committee on Reconciliation of Approaches to Bacterial Systematics" a decis ca încadrarea taxonomică să se facă pe criterii genetice, pe baza secvențierii complete a genomului bacterian. Este procedura standard cea mai aplicabilă. [1,2]

În prezent, taxonomia bacteriană se bazează pe clasificarea propusă de Bergey's Manual of Systematic Bacteriology [3], care nu este recunoscut ca document oficial de către „International Committee on Systematics of Procaryotes". În acest manual, schemele de identificare și nomenclatura sunt doar recomandări din partea autorilor.

Metode de clasificare și identificare bacteriană. Se bazează pe tehnici genotipice, fenotipice și informații filogenetice. Informațiile genotipice derivă din studiul acizilor nucleici din celulele bacteriene. Informațiile fenotipice provin din analiza proteinelor și a funcțiilor lor, precum și din analiza markerilor chemotaxonomici.

1. Tehnicile genotipice utilizate sunt:

– studii de hibridizare ADN-ADN (metodă recunoscută ca fiind de referință în stabilirea relațiilor în interiorul și între speciile bacteriene) [4,5];

– metode bazate pe secvențierea genomului bacterian (asemănătoare, dar superioară, pentru că se aplică întregului genom, având o rezoluție foarte bună privind deosebirea între specii foarte apropiate);

– studii rARN (singura și cea mai bună țintă pentru studii filogenetice): ARN este prezent în toată celula bacteriană, constant funcțional. Este alcătuit din domenii înalt conservate, dar și din domenii variabile. [6,7]

Astăzi, se aplică tehnologii noi, prin care se explorează caracteristicile universale ale genelor rARN: pirosecvențiere (pyrosequencing), HRM (high resolution melting), secvențierea genelor codante pentru proteine: ribozomale, chaperonin, ARN-polimerază, RecA, superoxid dismutază.

2. Tehnici fenotipice și metode biochimice: caracterizarea fenotipică clasică se bazează pe proprietățile morfologice, fiziologice, biochimice ale microorganismelor. Chemotaxonomia constă în tehnici de identificare a tuturor constituenților celulari (profil proteic al tuturor proteinelor constituente ale celulei, chinone, citocromi, peptidoglicani, poliamine, lipide polare, pigmenți, enzime, steroli etc.). [8]. Tehnicile utilizate se bazează pe principiul spectrometriei de masă: MALDI TOF (impact energetic înalt al componentelor celulare bombardate de radiații laser), FTIR Spectroscopy (vibrarea moleculelor excitate de radiații în infraroșu).

În prezent sunt descrise aproximativ 10 000 de specii bacteriene, mai puțin de 0,1% din diversitatea microbiană existentă. Chiar dacă s-a atins un progres remarcabil în descrierea de noi taxoni, iar identificarea poate fi considerabil accelerată, provocarea de a descrie adecvat diversitatea procariotelor poate dura și câteva secole. [9]. [Tabelul I]

TABELUL I Clasificarea bacteriilor cu semnificație clinică (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 9th ed.) [3]

Phylum XII	*Proteobacteria*	Familie	Gen	Specie
CLASA I	*α-Proteobacteria*			
	Ordin II	*Rickettsiales*		
		Familia I	*Rickettsiaceae*	
			Gen I	***Rickettsia***
		Familia II	*Ehrlichiaceae*	
			Gen I	***Ehrlichia***
	Ordin IV	*Sfingomonadales*		
		Familia I	*Sphingomonadaceae*	
			Gen I	***Sphingomonas***
	Ordin V	*Caulobacteriales*		
		Familia I	*Caulobacteriaceae*	
			Gen III	***Brevundimonas***
	Ordin VI	*Rhizobiales*		
		Familia I	Rhizobiaceae	
			Gen II	***Agrobacterium***
		Familia II	*Bartonellaceae*	
			Gen I	***Bartonella***
		Familia III	*Brucellaceae*	
			Gen I	***Brucella***
			Gen III	***Ochrobactrum***
		Familia VII	*Bradyrhizobiaceae*	
			Gen II	***Afipia***
		Familia IX	*Methylobacteriaceae*	
			Gen I	***Methylobacterium***
			Gen III	***Roseomonas***

TABELUL I *Continuare*

Phylum XII	*Proteobacteria*	Familie	Gen	Specie
CLASA II	*β-Proteobacteria*			
	Ordin I	*Burkholderiales*		
		Familia I	*Burkholderiaceae*	
			Gen I	***Burkholderia***
		Familia II	*Ralstoniaceae*	
			Gen I	***Ralstonia***
		Familia IV	*Alcaligenaceae*	
			Gen I	***Alcaligenes***
			Gen II	***Achromobacter***
			Gen III	***Bordetella***
			Gen VI	***Taylorella***
		Familia V	*Comamonadaceae*	
			Gen I	***Comamonas***
	Ordin IV	*Neisseriales*		
		Familia I	*Neisseriaceae*	
			Gen I	***Neisseria***
			Gen II	***Alysiella***
			Gen VI	***Eikenella***
			Gen IX	***Kingella***
	Ordin V	*Nitrosomonadales*		
		Familia II	*Spirillaceae*	
			Gen I	***Spirillum***
CLASA III	*γ-Proteobacteria*			
	Ordin II	*Xanthomonadales*		
		Familia I	*Xanthomonadaceae*	
			Gen I	***Xanthomonas***
			Gen VII	***Stenotrophomonas***
	Ordin IV	*Thiotrichales*		
		Familia III	*Francisellaceae*	
			Gen I	***Francisella***
	Ordin V	*Legionellales*		
		Familia I	*Legionallaceae*	
			Gen I	***Legionella***
		Familia II	*Coxiellaceae*	
			Gen I	***Coxiella***
			Gen II	***Rickettsiella***
	Ordin VIII	*Pseudomonadales*		
		Familia I	*Pseudomonadaceae*	
			Gen I	***Pseudomonas***
			Gen V	***Cryseomonas***
			Gen VI	***Flavimonas***
			Gen X	***Oligella***

	Familia II	*Moraxellaceae*	
		Gen I	***Moraxella***
		Gen II	***Acinetobacter***
		Gen III	***Psychrobacter***
Ordin IX	*Alteromonadales*		
	Familia I	*Alteromonadaceae*	
		Gen X	***Shewanella***
Ordin X	*Vibrionales*		
	Familia I	*Vibrionaceae*	
		Gen I	***Vibrio***
Ordin IX	*Aeromonadales*		
	Familia I	*Aeromonadaceae*	
		Gen I	***Aeromonas***
Ordin XII	*Enterobacteriales*		
	Familia I	*Enterobacteriaceae*	
		Gen I	***Enterobacter***
		Gen X	***Citrobacter***
		Gen XI	***Edwarsiella***
		Gen XII	***Erwinia***
		Gen XIII	***Escherichia***
		Gen XIV	***Ewingella***
		Gen XV	***Hafnia***
		Gen XVI	***Klebsiella***
		Gen XVII	***Kluyvera***
		Gen XXI	***Morganella***
		Gen XXIII	***Pantoea***
		Gen XXVI	***Plesiomonas***
		Gen XXVIII	***Proteus***
		Gen XXIX	***Providencia***
		Gen XXX	***Rahnella***
		Gen XXXII	***Salmonella***
		Gen XXXIII	***Serratia***
		Gen XXXIV	***Shigella***
		Gen XL	***Yersinia***
Ordin XIII	*Pasteurellales*		
	Familia I	*Pasteurellaceae*	
		Gen I	***Pasteurella***
		Gen II	***Actinobacillus***
		Gen III	***Haemophilus***

TABELUL I *Continuare*

Phylum XII	***Proteobacteria***	**Familie**	**Gen**	**Specie**
CLASA V	*ε-Proteobacteria*			
	Ordin I	*Campylobacte-riales*		
		Familia I	*Campylobacteriaceae*	
			Gen I	***Campylobacter***
			Gen II	***Arcobacter***
		Familia II	*Helicobacteriaceae*	
			Gen I	***Helicobacter***
Phylum XIII	**Firmicutes**			
CLASA I	*Clostridia*			
	Ordin I	*Clostridiales*		
		Familia I	*Clostridiaceae*	
			Gen I	***Clostridium***
		Familia III	*Peptostreptococcaceae*	
			Gen I	***Peptostreptococcus***
		Familia V	*Peptococcaceae*	
			Gen I	***Peptococcus***
		Familia XII	*Acidaminococcaceae*	
			Gen XIII	***Veillonella***
CLASA II	*Mollicutes*			
	Ordin I	*Mycoplasmatales*		
		Familia I	*Mycoplasmataceae*	
			Gen I	***Mycoplasma***
			Gen IV	***Ureaplasma***
	Ordin V	*Incertae sedis*		
		Familia I	*Erysipelotrichaceae*	
			Gen I	***Erysipelothrix***
CLASA III	*Bacilli*			
	Ordin I	*Bacillales*		
		Familia I	*Bacillaceae*	
			Gen I	***Bacillus***
		Familia II	*Planococcaceae*	
			Gen III	***Kurtia***
		Familia IV	*Listeriaceae*	***Listeria***
		Familia V	*Staphyloccaceae*	
			Gen I	***Staphylococcus***
			Gen II	***Gemella***
			Gen III	***Macrococcus***
	Ordin II	*Lactobacillales*		
		Familia I	*Lactobacillaceae*	
			Gen I	***Lactobacillus***
			Gen II	***Pediococcus***

		Familia II	*Aerococcaceae*	
			Gen I	***Aerococcus***
			Gen II	***Abiotrofia***
		Familia IV	*Enterococcaceae*	
			Gen I	***Enterococcus***
		Familia VI	*Streptococcaceae*	
			Gen I	***Streptococcus***
			Gen II	***Lactococcus***
Phylum IV	**Actinobacteria**			
CLASA I	*Actinobacteria*			
	Ordin I	*Actinomycetales*		
		Familia I	*Actinomycetaceae*	
			Gen I	***Actinomyces***
			Gen III	***Arcanobacterium***
			Gen IV	***Mobiluncus***
	Subordin VI	*Micrococcineae*		
		Familia I	*Micrococcaceae*	
			Gen I	***Micrococcus***
			Gen II	***Arthrobacter***
			Gen V	***Kocuria***
			Gen IX	***Rothia***
			Gen X	***Stomatococcus***
		Familia II	*Brevibacteriaceae*	
			Gen I	***Brevibacterium***
		Familia III	*Cellulomonadaceae*	
			Gen I	***Cellulomonas***
			Gen II	***Oerskovia***
	Subordin VII	*Corynebacterineae*		
		Familia I	*Corynebacteriaceae*	
			Gen I	***Corynebacterium***
		Familia IV	*Mycobacteriaceae*	
			Gen I	***Mycobacterium***
		Familia V	*Nocardiaceae*	
			Gen I	***Nocardia***
			Gen II	***Rhodococcus***
		Familia VI	*Tsukamurellaceae*	
			Gen I	***Tsukamurella***
	Subordin IX	*Propionibacterineae*		
		Familia I	*Propionibacteriaceae*	
			Gen I	***Propionibacterium***
	Subordin XI	*Streptomycineae*		
		Familia I	*Streptomycetaceae*	
			Gen I	***Streptomyces***

TABELUL I *Continuare*

Phylum IV	**Actinobacteria**	**Familie**	**Gen**	**Specie**
	Ordin II	*Bifidobacteriales*		
		Familia I	*Bifidobacteriaceae*	
			Gen I	***Bifidobacterium***
			Gen II	***Gardnerella***
		Familia II	Gen V	***Turicella***
Phylum VI	**Chlamydiae**			
CLASA I	*Chlamydiae*			
	Ordin I	*Chlamydiales*		
		Familia I	*Chlamydiaceae*	
			Gen I	***Chlamydia***
Phylum XVII	**Spirochaetes**			
CLASA I	*Spirochaetes*			
	Ordin I	*Spirochetales*		
		Familia I	*Spirochaetaceae*	
			Gen I	***Borrelia***
			Gen IX	***Treponema***
		Familia II	*Serpulinaceae*	
			Gen II	***Serpulina***
		Familia III	*Leptospiraceae*	
			Gen I	***Leptospira***
Phylum XX	**Bacteroidetes**			
CLASA I	Ordin I	*Bacteroidales*		
		Familia I	*Bacteroidaceae*	
			Gen I	***Bacteroides***
		Familia III	*Porphyromonadaceae*	
			Gen I	***Porphyromonas***
		Familia IV	*Prevotellaceae*	
			Gen I	***Prevotella***
CIASA II	*Flavobacteria*			
		Familia I	*Flavobacteriaceae*	
			Gen I	***Flavobacterium***
			Gen II	***Bergeyella***
			Gen III	***Capnocytophaga***
			Gen V	***Chryseobacterium***
		Familia II	*Myroidaceae*	
			Gen I	***Myroides***
CLASA III	*Sphingobacteria*			
	Ordin I	*Sphingobacteriales*		
		Familia I	*Sphingobacteriaceae*	
			Gen I	***Sphingobacterium***

Phylum XXI	Fusobacteria			
CLASA I	Ordin I	*Fusobacteriales*		
		Familia I	*Fusobacteriaceae*	
			Gen I	***Fusobacterium***
			Gen VI	***Streptobacillus***

Relațiile stabilite între microorganisme și organismul uman determină echilibrul unei coabitări cu multiple beneficii reciproce. Uneori, datorită implicării unor factori multipli și complecși, apar dezechilibre ce conduc la manifestarea virulenței/patogenității acestora într-un organism cu imunitate alterată și instalarea bolii.

Deoarece bacteriile domină ca număr în diversitatea microorganismelor, denumirea generică este de „floră". Majoritatea speciilor bacteriene colonizează indivizii sănătoși și este distribuită pe suprafețele organismului care vin în contact cu mediul exterior: piele, mucoase, nazofaringe, ochi, tract respirator, digestiv, urogenital, realizând prima barieră de apărare împotriva speciilor patogene.

Flora „normală" are rol benefic pentru organismul uman: protecția lui împotriva microorganismelor patogene. Dacă bacteriile care constituie această floră pătrund în situsuri anatomice normal sterile ale organismului, ele se transformă în condiționat patogene și pot declanșa infecții. [Tabelul II]

TABELUL II Flora normală, colonizarea organismului şi rolul de patogeni oportunişti [10]

Localizare anatomică	Floră normală	Statut	Boli asociate
Piele, scalp	Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, bacili Gram pozitivi - difteroizi, Streptococcus spp., Pseudomonas aeruginosa, anaerobi, Candida, Torulopsis, Pityrosporum	Floră comensală, condiționat patogenă	Colecții purulente, abcese, acnee
Mucoasă orală	Streptococcus mitis, oralis, mutans (viridans), Staphylococcus spp., Candida spp., Trichomonas tenax etc.	Floră comensală	
Spațiu peridental	Streptococcus mutans, alți streptococi viridans, Bacteroides, Fusobacterium, Actinomyces	Floră comensală, condiționat patogenă	Rol cariogen, parodontopatii, endocardite
Mucoasă faringiană	Streptococi viridans, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Neisseria spp., Moraxella spp., Haemophilus influenzae, Candida spp.	Floră comensală, condiționat patogenă, patogenă	Angină streptococică, flegmon amigdalian, infecții ORL

TABELUL II *Continuare*

Localizare anatomică	Floră normală	Statut	Boli asociate
Mucoasă nazală	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, streptococi viridans, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, bacili difteroizi	Floră comensală, stare de portaj, condiționat patogenă	Infecții ORL, portaj stafilococ meticilino-rezistent/MRSA – infecții asociate îngrijirilor medicale
Mucoasă uretrală, vaginală	Staphylococcus epidermidis, Lactobacillus, bacili difteroizi, Streptococcus spp., bacili Gram negativi/ Enterobacteriaceae	Floră comensală, condiționat patogenă	Uretrite și vaginite nespecifice, infecții ascendente de tract urinar/ITU
Tub digestiv	**Specii saprofite, frecvență (%)**		
Esofag, stomac	Lactobacillus: <10%	Floră comensală	
Intestin subțire	Lactobacillus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae, Bacteroides: 10%	Floră comensală	
Colon	Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Enterococcus faecalis, Escherichia coli: 100%	Floră comensală condiționat patogenă (Escherichia coli: primește material genetic mobil – devine patogen)	Escherichia coli – patotipuri digestive (EPEC, ETEC, EHEC/VTEC, EIEC, DAEC): boală diareică/ BDA, sindrom hemolitic uremic/SHU, infecții de tract urinar/ITU
	Enterobacteria (Klebsiella pneumoniae), Eubacteria, Bifidobacteria: 25-75%	Floră comensală condiționat patogenă	ITU
	Lactobacillus, Staphylococcus aureus, Clostridium spp.: 10-25%	Floră comensală, condiționat patogenă	Clostridium difficile – în condiții epidemiologice specifice, se activează genele care codifică toxina A/enterotoxina și B/citotoxina
	Streptococi, Pseudomonas spp., Salmonella: <10%	Floră comensală, condiționat patogenă, stare de portaj	Salmonella – BDA sau purtător sănătos
Patogeni oportuniști	**Bacterii Gram pozitive:** – Staphylococcus aureus, – stafilococi coagulazo-negativi/SCN, – streptococi, – Listeria spp., – Nocardia asteroides, – Mycobacterium tuberculosis, – Mycobacterium avium - intracellulare **Bacterii Gram negative:** – Enterobacteriaceae, – Pseudomonas aeruginosa, – Acinetobacter baumannii, – Legionella spp., – Bacteroides spp.	Floră condiționat patogenă, patogeni oportuniști	Infecții asociate statusului imun incompetent: ITU, infecții tract respirator inferior, colecții purulente superficiale și profunde, abcese viscerale, septicemie, meningită etc.

Flora normală: avantaje, dezavantaje. [11]. Majoritatea speciilor care aparțin florei normale aduce beneficii certe sănătății organismului uman. Sub tratament antibiotic inutil sau abuziv, numărul microorganismelor benefice scade dramatic și se instalează un dezechilibru al microbiotei la orice nivel (în special, digestiv). Se distruge prima poartă de apărare antimicrobiană și, astfel, pătrund în organism bacteriile patogene sau se multiplică în exces bacteriile saprofite rămase în număr redus.

Avantaje: flora normală previne colonizarea cu specii bacteriene potențial patogene:

– Flora bacteriană din piele produce acizi grași care descurajează invazia speciilor patogene.

– Flora colonului eliberează factori cu activitate antibacteriană (bacteriocine, colicine) și cataboliți, care ajută la prevenirea colonizării digestive cu specii patogene. Bacteriile benefice din colon eliberează acizi organici, vitamine (B și K), stimulează și mențin în echilibru sistemul imun al organismului.

– Lactobacilii vaginali mențin un pH acid la nivelul mucoasei, care nu permite dezvoltarea speciilor patogene.

– Ocuparea nișelor intestinului subțire cu floră normală împiedică colonizarea acestuia cu alte specii patogene.

Dezavantajele rezultate în urma pătrunderii florei bacteriene comensale în situsuri normal sterile:

– Lezarea mucoasei intestinului sau soluții de contiguitate la nivelul pielii conduce la bacteriemii, septicemii, însămânțări secundare la distanță (abcese viscerale).

– Extracții dentare: bacteriemii, endocardite.

– Flora bacteriană care colonizează mucoasele uretrală, vaginală, perineul produce infecții de tract urinar prin mecanism ascendent.

– Flora comensală poate produce infecții asociate îngrijirilor medicale, în urma unui tratament cu antibiotice cu spectru larg și de lungă durată, în contextul scăderii imunității organismului (boală de bază, corticoterapie etc.).

Flora comensală, condiționat patogenă, poate căpăta potențial patogen când se schimbă condițiile mediului local (pH alcalin la nivelul mucoasei gastrice sau vaginale) sau când sistemul imun este ineficient (neoplazii, SIDA, citostatice, corticoterapie).

BIBLIOGRAFIE

1. Skerman V.B.D., McGowan V., Sneath P.H.A., Approved list of bacterial names, amended edition. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1989.
2. Wayne L.G., Brenner D.J., Colwell R.R., Grimont P.A., Kandler P., Krichevsky M.I., Moore L.H., Moore W.E., Murray R.G., Stackebrandt E., Starr M.P., Truper H.G., Report of the ad hoc committee on reconciliation of approaches to bacterial systematic. Int J Syst Bacteriol 1987;37:463-464.

3. Holt J.G., Krieg N.R., Sneath P.H.A., Staley J.T., Williams S.T., Bergey`s Manual of Determinative Bacteriology, 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
4. Goris J., Konstantinidis K.T., Klappenbach J.A., Coenye T., Vandamme P., Tiedje J.M., DNA-DNA hybridization values and their relationship to whole-genome sequence similarities. Int J Syst Evol Microbiol 2007;57:81-91.
5. Konstantinidis K.T., Ramatte A., Tiedje J.M., Toward a more robust assessment of intraspecies diversity, using fewer genetic markers. Appl Environ Microbiol 2006;72:7286-7293.
6. Olsen G.J., Larsen N., Woese C.R., The ribosomal RNA database project. Nucleic Acids Res 1991;19(Suppl.):2017-2021.
7. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., Gerken J., Sckweer T., Yarza P., Peplies J., Glockner F.O., The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res 2013;41:D590-D596.
8. Eisen J.A,. The RecA protein as a model molecule for molecular systematic studies of bacteria: comparison of trees of RecAs and 16S rRNAs from the same species. J Mol Evol 1995;41:1105-1123.
9. Tamames J., Rossello-Mora R., On the fitness of microbial taxonomy. Trends Microbiol 2012;20:514-516.
10. Mims C.A., Nash A., Stephen J., Pathogenesis of Infectious Disease, 5th ed. Academic Press, New York, 2001.
11. Murray P.R., Human microbiota. In Borriello S.P., Murray P.R., Funke G. (eds.), Topley and Wilson`s Microbiology and Microbial Infections: Bacteriology, 10th ed. Hodder Arnold, London, 2007.

FACTORII DE PATOGENITATE AI BACTERIILOR

Alexandru Rafila

Un microorganism patogen poate produce sau este capabil să producă o boală infecțioasă. Unele microorganisme sunt în mod clar patogene, în timp ce altele sunt inofensive. Clasificarea microorganismelor din punct de vedere al patogenității este relativă, deoarece unele dintre ele pot produce îmbolnăviri doar în anumite circumstanțe, care, de multe ori, sunt dependente de gazdă.

Organismul uman găzduiește numeroase microorganisme (bacterii, virusuri, fungi, protozoare), care constituie ***microbiota*** (sau *flora normală*), localizată la nivelul pielii, căilor respiratorii superioare, gurii, intestinului și tractului urogenital, deoarece aceste structuri comunică sau sunt în relație directă cu mediul extern. Bacteriile reprezintă majoritatea covârșitoare a microbiotei, iar estimările inițiale apreciau la 10^{14} bacterii, față de 10^{13} celule umane. Totuși, cercetările din ultimii ani au redus acest decalaj la circa 1,5/1 raportul dintre bacterii și celulele umane.

Raporturile dintre microorganism și gazdă sunt definite ca o relație de ***simbioză*** care poate avea diferite aspecte în raport cu beneficiile pe

care cei doi parteneri le împart. Mai exact, simbioza este un termen general ce include o multitudine de situații, care sunt supuse evoluției și modificării permanente.

Mutualismul este o relație care se stabilește în beneficiul ambilor parteneri ai asociației. De exemplu, flora lactică de la nivelul vaginului găsește condiții favorabile de nutriție, iar prezența ei duce la un pH acid, ce împiedică aici colonizarea cu alte microorganisme cu potențial patogen.

Comensalismul este o asociație în care ambii parteneri, microorganismul și gazda, nu își produc avantaje sau prejudicii. Omul este gazda unei flore comensale abundente, prezentă pe piele, mucoase, tract digestiv etc. și care alcătuiește flora normală. Totuși, dacă este urmărită în timp, această asociere poate deveni nefavorabilă sau, dimpotrivă, avantajoasă pentru unul dintre membri. *Staphylococcus epidermidis* asigură, de exemplu, majoritatea florei de la nivelul tegumentelor, iar prezența lui produce acid lactic, ce determină un pH care reduce riscurile de colonizare cu alte bacterii patogene.

Parazitismul este o relație care se stabilește în mod cert în beneficiul unui microorganism și în detrimentul gazdei umane. Din această categorie fac parte microorganismele patogene. Parazitismul se referă la un microorganism care crește și se hrănește pe seama gazdei, fiind capabil să provoace leziuni acestuia. Delimitarea între comensalism și parazitism este relativă în cazul bacteriilor din flora normală, în condiții diferite (imunitate scăzută, colonizarea zonelor normal sterile) acestea putând deveni patogene. Bacteriile parazite nerezidente în mod normal în organism produc în general infecții la persoanele neimunizate *(Salmonella typhi, Shigella dysenteriae, Treponema pallidum)*.

Organismul uman are numeroase posibilități de a se opune pătrunderii agenților infecțioși. Totuși, o serie de microorganisme reușește să evite aceste bariere, ceea ce le permite pătrunderea în organism.

Leziunile traumatice accidentale de la nivelul tegumentelor și mucoaselor, care își pierd astfel integritatea, permit pătrunderea unor microorganisme patogene *(Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes etc.)*; alte căi de pătrundere pentru agenții infecțioși sunt reprezentate de calea digestivă, respiratorie, urogenitală și conjunctivală. Ele sunt prevăzute cu diverse mecanisme de eliminare a particulelor străine (lacrimi, mucus), însă microorganismele care reușesc să pătrundă pe aceste căi dispun de mecanisme eficiente de aderență, ce depășesc barierele naturale.

Procesul infecțios poate fi împărțit în mai multe etape:

– pătrunderea microorganismelor la nivelul gazdei și depășirea barierelor naturale;

– aderența microorganismelor la celulele gazdei;

– multiplicarea microorganismelor;

– afectarea gazdei prin producerea de toxine sau prin mecanism inflamator;

– depășirea mecanismelor secundare de apărare ale gazdei.

Patogenitatea unui microorganism depinde de modul și intensitatea cu care reușește să parcurgă aceste etape, fiind dependentă atât de microorganism, cât și de gazdă. Din punct de vedere al patogenității, următoarele mecanisme trebuie luate în considerare, discutate și exemplificate:

1. mecanisme care permit aderența și multiplicarea microorganismelor;
2. dobândirea de nutrienți de la gazdă;
3. inhibarea procesului de fagocitoză;
4. evadarea în fața răspunsului imun;
5. producerea directă de leziuni gazdei;
6. producerea indirectă de leziuni prin procese imunopatologice.

Virulența reprezintă o măsură a gradului de patogenitate a unui anumit izolat. Spre deosebire de patogenitate, care este un caracter de specie, virulența este un caracter care ține de tulpina microbiană și de condițiile din mediul în care se dezvoltă.

Virulența unei tulpini microbiene poate fi, de exemplu, cuantificată prin DL (doza letală), adică numărul de germeni necesar pentru a omorî 50% dintr-un lot de animale experimentale, sau DI50 (doza infectantă), adică numărul de microorganisme necesar pentru a produce îmbolnăvirea la cei expuși la agentul patogen.

1. Atașarea și multiplicarea microorganismelor

Atașarea la celulele epiteliale ale gazdei constituie primul pas esențial în patogeneza multor boli infecțioase. Aderența permite microorganismului să colonizeze și să se multiplice suficient la poarta de intrare încât să aibă acces la țesuturile și celulele gazdei și, eventual, să producă toxine și enzime. Aderența permite, de asemenea, accesul la nutrienții oferiți de gazdă. Aderența este descrisă ca *nespecifică,* când se referă la atașarea reversibilă a bacteriei la suprafața celulei gazdă, și care poate fi urmată de *aderența specifică,* ireversibilă, ce ancorează bacteria de celula gazdă și începe multiplicarea ca prim pas în inițierea procesului infecțios. Aderența specifică implică existența unor legături chimice complementare între celula gazdei și suprafața bacteriei.

Aderența depinde de prezența adezinelor bacteriene și de receptorii locali. Adezinele sunt frecvent compuse din proteine, sub formă de fimbrii sau fibrile, care sunt proiecții exterioare de la nivelul peretelui celular. Receptorii sunt structuri chimice complementare de la suprafața celulelor gazdei, ce includ, de obicei, carbohidrați. Adezinele și receptorii se leagă ferm datorită complementarității structurale, similară cu legătura dintre antigen și anticorp. De asemenea, aderența este condiționată de

caracterul hidrofobic al suprafeței peretelui bacterian, care, dacă este accentuat, favorizează aderența la celulele gazdei.

Fimbriile sau pilii se găsesc la multe dintre bacteriile Gram negative, fiind compuse din subunități proteice de pilină, identice sau diferite. Pilii comuni sunt cei responsabili de aderența bacteriană, fiind diferită față de pilii de sex, care facilitează conjugarea. Dincolo de aderența propriu-zisă, pilii sunt responsabili de un anumit tip de motilitate bacteriană ce favorizează progresia colonizării. Aderența crește virulența unei anumite tulpini bacteriene prin faptul că îi împiedică dislocarea de către mucus sau de la nivelul tractului digestiv sau urinar. La fel ca și capsula, pilii pot inhiba capacitatea de fagocitoză a leucocitelor și favorizează formarea de microcolonii. Fibronectina prezentă la nivelul celulelor epiteliale funcționează adesea ca receptor pentru proteinele din componența fimbriilor la unele bacterii Gram pozitive (acid lipoteichoic, proteina F la streptococi).

Fimbriile de tip 1 sunt prezente la *Enterobacteriaceae* și se leagă în mod specific la terminațiile de manoză ale glicoproteinelor de pe suprafața celulelor eucariote. *Escherichia coli* enterotoxigenă și tulpinile uropatogene posedă acest tip de fimbrii, care permit aderența la epiteliul intestinal, respectiv uretral.

Pilii de tip 4 sunt prezenți la anumite bacterii Gram pozitive sau Gram negative și au rol în aderența și formarea de biofilme *(Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae).*

Bordetella pertussis prezintă fimbrii de tip filamentos (hemaglutinină filamentoasă) care determină aderența la epiteliul respirator în faza inițială a tusei convulsive.

Sinteza fimbriilor este influențată de condițiile de mediu, mai ales de temperatură și de factori ce influențează rata de dezvoltare bacteriană. Subunitățile proteice ale fimbriilor pot fi supuse unor variații antigenice, variații care scapă răspunsului imun al gazdei, ce putea fi direcționat către aceste structuri bacteriene.

Alți factori de aderență sunt reprezentați de proteinele S, care formează un strat la suprafața multor bacterii. Compoziția sa este proteică sau glicoproteică, are o grosime de 5-10 nm și este străbătut de pori. Acest strat este asociat cu patogenitatea, deoarece permite bacteriei să adere la suprafața celulelor gazdei și să favorizeze colonizarea. De asemenea, ar putea fi implicat în protejarea bacteriilor împotriva enzimelor, variațiilor de pH și a componentelor complementului.

2. Inhibiția fagocitozei

Există evidențiate mecanisme de inhibiție a fagocitozei în diferite etape ale acestui proces, respectiv inhibiția chemotaxiei, inhibiția atașării celulelor fagocitare, inhibiția formării fagolizozomului sau rezistența

la acțiunea acestuia. De asemenea, distrugerea celulelor fagocitare este realizată de unele microorganisme într-un mod eficient, ceea ce duce la evoluția spre infecție.

Există o serie de substanțe produse de bacterii care inhibă migrarea leucocitelor spre focarul infecțios. Enterotoxina holerică și cea produsă de *Escherichia coli*, streptolizina O produsă de *Streptococcus pyogenes* sau α-toxina produsă de *Staphylococcus aureus* au astfel de efecte.

Prezența capsulei polizaharidice la suprafața multor specii bacteriene *(Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae)* reprezintă un factor major de patogenitate prin împiedicarea fagocitozei. Diversitatea antigenică a structurilor capsulare face ca răspunsul imun să nu fie eficient decât împotriva tipului care l-a indus. Capsula nu este singurul tip de structură care inhibă fagocitoza: proteina A în cazul *Staphylococcus aureus*, proteina M în cazul *Streptococcus pyogenes*, antigenul Vi în cazul *Salmonella typhi* sau proteine de la nivelul membranei externe a *Neisseria gonorrhoeae* au, de asemenea, rol antifagocitar și sunt implicate direct în patogenitatea speciilor care le produc.

Inhibiția fuziunii fagozomului cu lizozomul, ceea ce împiedică expunerea bacteriei fagocitate la acțiunea granulelor lizozomale hidrolitice, este un mecanism întâlnit la *Legionella pneumophila, Chlamydia psittaci* și *Mycobacterium tuberculosis*.

Rezistența la distrugere în interiorul fagolizozomului se datorează abilității anumitor microorganisme de a rezista acțiunii antimicrobiene oxigen-dependente sau independente a enzimelor lizozomale. Ea este caracteristică paraziților care se dezvoltă facultativ sau obligatoriu intracelular. *Coxiella burnetii, Nocardia asteroides* și *Toxoplasma gondii* prezintă o activitate enzimatică intracelulară care le protejează de compușii oxigenați toxici produși de celula fagocitară (produc superoxid dismutază și catalază).

O serie întreagă de bacterii produce factori care distrug leucocitele: leucocidina stafilococică, toxina produsă de *Bacillus anthracis* sau exotoxina A produsă de *Pseudomonas aeruginosa* au un astfel de efect.

Listeria monocytogenes degradează membrana fagolizozomului prin producerea unei hemolizine, ceea ce îi permite să treacă ulterior de la macrofag la macrofag și să perpetueze infecția fără a fi afectată de răspunsul imun umoral.

3. Dobândirea de nutrienți de la gazdă

Bacteria necesită anumiți nutrienți pentru creșterea și producerea unor metaboliți sau toxine. Pentru a acoperi necesitățile de fier, de exemplu, bacteriile au dezvoltat un mecanism de extragere a fierului din transferină și lactoferină. În absența fierului, bacteriile produc siderofori capabili să extragă fierul legat cu cele două proteine și să îl transfere în

interiorul bacteriei prin intermediul unor receptori specifici. Disponibilitatea fierului condiționează virulența multor patogeni, *Pseudomonas aeruginosa* și *Listeria monocytogenes* fiind astfel de exemple. Există însă situații în care disponibilitatea redusă a fierului influențează patogenitatea: *Corynebacterium diphteriae* produce cantități mai mari de toxină atunci când fierul este puțin disponibil, iar patogenitatea *Neisseria meningitidis* este mult crescută în mediile sărace în fier.

4. Inhibiția sau modificarea răspunsului imun

Dezvoltarea în zone protejate față de răspunsul imun este o modalitate pentru anumite microorganisme de a evita atât răspunsul imun umoral, cât și răspunsul imun celular. Astfel de localizări pot fi regăsite la nivel renal, în anumite porțiuni ale creierului, sau la nivelul epiteliului ce căptușește tracturile respirator și urogenital. *Leptospira interrogans* se multiplică la nivelul tubulilor renali fără să fie afectată de răspunsul imun. De asemenea, există numeroase virusuri care se multiplică în epiteliul ce înfășoară glandele salivare, ducturile mamare sau tubulii renali. Aceste virusuri se multiplică în zona suprafețelor celulelor dinspre lumen, unde este dificil pentru limfocitele sensibilizate sau anticorpi să pătrundă. De asemenea, în situații similare sunt și *virusurile herpetice* (în rădăcina ganglionilor dorsali) sau *HIV* care scapă efectorilor imunitari.

Modificări ale antigenelor de suprafață sunt semnalate la numeroase bacterii, fungi și paraziți: *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Toxoplasma gondii* detașează propriile antigene de suprafață și pot influența prin acest mecanism potențialul patogen datorită blocării eficienței anticorpilor specifici și inactivării limfocitelor B și T.

Reducerea expresiei antigenelor și ***imunosupresia*** se asociază mai ales cu infecțiile virale persistente. Aceste modificări se realizează prin reducerea expresiei complexului major de histocompatibilitate – MHC *(adenovirusuri),* fie prin reducerea expresiei glicoproteinelor de la suprafața virusurilor *(paramyxovirusuri, retrovirusuri, arenavirusuri).* În cazul infecției *HIV,* prin infectarea limfocitelor CD4 și a macrofagelor, se reduce în timp capacitatea de generare a unui răspuns imun eficient, ceea ce crește susceptibilitatea persoanelor infectate față de infecțiile cu microorganisme oportuniste.

Degradarea structurii anticorpilor este întâlnită în infecțiile produse de *Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* și *Ureaplasma urealyticum,* cât și de alte microorganisme care au capacitatea de a produce proteaze ce clivează IgA, care asigură imunitatea la nivelul mucoaselor. Bacteriile care produc proteaze ce degradează IgA sunt asociate cu infecții care au ca poartă de intrare suprafețele mucoase, în timp ce speciile nepatogene înrudite nu au o producție similară.

5. Producerea directă de leziuni gazdei

Producerea directă de leziuni gazdei prin enzime și toxine este una dintre modalitățile cele mai frecvente. Exotoxinele și enzimele sunt secretate de bacterii în mediul înconjurător locului în care se dezvoltă, însă pot produce și leziuni la distanță, prin vehicularea lor în organism pe cale sanguină, limfatică etc. Endotoxinele sunt parte a membranei externe a bacteriilor Gram negative și sunt eliberate în cantități mari odată cu liza bacteriilor.

Enzimele produse de bacterii determină leziuni la nivel tisular și afectează substratul intercelular al gazdei, ceea ce permite extinderea infecției. Bacteriile secretă numeroase enzime care pot fi grupate în două categorii.

Prima categorie de factori favorizează pătrunderea bacteriilor în țesuturi prin afectarea matricei tisulare și a spațiilor intercelulare:

- *hialuronidaza* care depolimerizează acidul hialuronic din substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, permițând pătrunderea prin țesut a unor bacterii *(Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, bacterii anaerobe);*
- *colagenaza,* enzimă proteolitică ce degradează colagenul, componentă majoră a țesutului conjunctiv și care permite răspândirea infecției produse de *Clostridium histolyticum* și *Clostridium perfringens;*
- *fibrinolizina (Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus)* favorizează răspândirea infecției prin lizarea consecutivă a fibrinei produse în jurul leziunilor determinate de bacteriile respective;
- *neuraminidaza* este produsă de bacterii patogene *(Vibrio cholerae, Shigella dysenteriae)* și degradează acidul neuraminic care asigură legăturile intercelulare la nivelul epiteliului mucoasei intestinale.

A doua categorie de enzime este reprezentată de cele care sunt responsabile de liza celulară care se manifestă la nivelul eritrocitelor și leucocitelor:

- *hemolizinele* sunt produse de către *Staphylococcus aureus* (toxina α), *Streptococcus pyogenes* (streptolizina O) și *clostridii* și fac parte din categoria care distruge eritrocitele și alte categorii de celule;
- *fosfolipazele* și *lecitinazele* sunt produse de *Clostridium perfringens* și hidrolizează fosfolipidele de la nivelul membranei celulare, respectiv distrug lecitina de la același nivel.

În afara acestor categorii, unele bacterii produc și enzime de tipul *coagulazei,* enzimă asemănătoare trombinei *(Staphylococcus aureus).* Ea este responsabilă de formarea unor bariere de fibrină care împiedică acțiunea celulelor fagocitare, a factorilor antibacterieni tisulari și chiar a antibioticelor.

Bacteriile heterotrofe produc o mare varietate de *enzime hidrolitice* (lipaze, proteaze, glicohidrolaze, nucleaze), care nu sunt legate în mod clar de patogenitate și invazivitate. Ele au roluri legate de nutriția bacteriei, însă ar putea influența invazivitate în mod indirect, prin spolierea resurselor nutritive ale gazdei.

Exotoxinele se pot clasifica după locul de acțiune și după efectul pe care îl determină. Ele acționează pe baza a trei categorii de mecanisme, respectiv liza membranelor celulare, interferența în sinteza de proteine sau interferența cu funcțiile celulei prin stimularea sau blocarea activității normale.

Determinanții genetici ai sintezei de toxine sunt reprezentați de un bacteriofag sau de plasmide. Enterotoxinele produse de *Escherichia coli* și exfoliatina produsă de *Staphylococcus aureus* sunt codificate la nivel plasmidic. Bacteriofagii temperați sunt responsabili de producerea toxinei difterice, toxinelor botulinice C și D, toxinei eritrogene la *Streptococcus pyogenes* etc.

Toxinele bacteriene sunt compuse de obicei din două subunități: subunitatea A reprezintă componenta activă specifică, în timp ce subunitatea B este cea care realizează legarea de receptorii de la nivelul membranei celulare. După legare, subunitatea A pătrunde în celulă prin endocitoză și devine activă, perturbând sau modificând funcționarea celulei țintă.

Toxinele care blochează sinteza de proteine sunt toxina difterică și exotoxina A produsă de *Pseudomonas aeruginosa*. Porțiunea activă (A) a ambelor toxine are o structură comună formată din acid glutamic, ceea ce confirmă o evoluție filogenetică dintr-o proteină similară. Subunitatea A a toxinei difterice se fragmentează în citoplasmă și inactivează transferul aminoacizilor de la ARMt către lanțul polipeptidic, catalizând atașarea adenozin difosfat ribozei la proteina de elongare.

Unele toxine alterează metabolismul celular, fără să distrugă însă celula. De multe ori, acest tip de toxine își exercită efectul prin modificarea concentrației de AMPc (prin sistemul adenilat ciclazei) sau GMPc (prin sistemul guanilat ciclazei). Enterotoxina produsă de *Vibrio cholerae* este formată din unitatea B, care se leagă de receptorii gangliozidici de pe suprafața celulelor epiteliului intestinal, și unitatea A, care traversează membrana celulară și care, după splitarea în două porțiuni: A1 și A2, determină, după o cascadă de reacții biochimice, activarea subunității catalitice a adenilat ciclazei și producerea de mari cantități de AMPc. Această sinteză necontrolată de AMPc duce la traversarea membranei celulare de un flux de electroliți și apă spre lumenul intestinal și care determină diareea profuză caracteristică din holeră.

Toxinele tetanică și botulinică sunt neurotrope în concentrații foarte mici. Prezintă același tip de structură cu subunitățile A și B. Subunitatea B se leagă de receptorii gangliozidici de la nivelul celulei nervoase. În cazul tetanosului, subunitatea A este internalizată și este transportată pe calea axonilor la nivel central, unde interferă cu transmiterea sinaptică la nivelul neuronilor inhibitori prin blocarea eliberării de neurotransmițători. Rezultatul este stimularea continuă a neuronilor motori, ceea ce duce la

contractură și paralizie spastică. În cazul toxinei botulinice, pătrunderea se realizează pe cale digestivă și, după absorbția intestinală, afectează nervii periferici, blocând eliberarea presinaptică de acetilcolină. În acest caz, datorită imposibilității de contracție a mușchilor, paralizia este de tip flasc.

Endotoxinele sunt total diferite de exotoxine, reprezentând o componentă majoră a peretelui bacteriilor Gram negative. Lipopolizaharidul (LPZ) este compus din: o porțiune lipidică, bine conservată, responsabilă de activitatea toxică, lipidul A; o porțiune polizaharidică, conservată, și o porțiune polizaharidică, variabilă, responsabilă de variabilitatea antigenică a bacteriilor Gram negative (antigenul O). LPZ determină o gamă întreagă de manifestări din partea gazdei ce au ca rezultat armarea mecanismelor de apărare împotriva infecției cu bacterii Gram negative. Febra este produsă de eliberarea de mediatori specifici (IL-1, TNF) de către macrofage, ca răspuns la legarea LPZ de proteine specifice care permit adeziunea de receptorii CD14 de pe suprafața macrofagelor.

Diseminarea sistemică a bacteriilor Gram negative *(Neisseria meningitidis, Acinetobacter baumannii)* poate determina șocul endotoxic ca rezultat al stimulării producerii de TNF-α și IL-1, ceea ce activează un mare număr de limfocite T care, la rândul lor, produc cantități de citokine implicate în producerea șocului. Hipotensiunea, insuficiența cardiacă, hipoglicemia și coagularea intravasculară diseminată sunt caracteristicile șocului determinat de eliberarea sistemică de mari cantități de endotoxină. Implicarea citokinelor în patogeneza șocului septic face posibilă, în aceste cazuri, intervenția terapeutică cu anticorpi monoclonali împotriva unora dintre ele (anticorpi anti-TNF).

Activarea directă a complementului de către LPZ poate contribui la producerea șocului generat de endotoxină, deoarece producerea în cantitate mare a componentelor C3a și C5a duce la agregarea polimorfonuclearelor, aderența la pereții vasculari și eliberarea de molecule toxice.

Nu doar endotoxina produce astfel de manifestări. Unele bacterii Gram pozitive (*Staphylococcus aureus* care produce toxina șocului toxic stafilococic – TSST1), unii fungi sau paraziți *(Plasmodium)* sunt responsabili de eliberarea unor molecule diferite structural de endotoxină, dar produc același tip de manifestări de activare a macrofagelor, eliberare de mediatori de către acestea și activare limfocitară.

6. Producerea indirectă de leziuni prin procese imunopatologice

Microorganismele pot produce indirect leziuni gazdei prin mecanisme imune care se încadrează în categoria reacțiilor de hipersensibilitate sau imunopatologice. Leziunile tisulare sunt, în acest caz, rezultatul distructiv al acestor reacții, ce pot fi redutabile în anumite afecțiuni, cum este cazul tuberculozei.

Reacțiile de tip anafilactic sau ***hipersensibilitatea de tip Ib,*** care se asociază cu producerea de cantități importante de IgE, eliberarea și producerea în exces de factori asociați anafilaxiei (histamină, ECF-A, leucotriene, bradikinină etc.) și determină manifestări clinice și imunopatologice, depind de calea de intrare și locul de legare a antigenului. Acestea variază de la manifestări de tip astmatiform la manifestări sistemice, ca șocul anafilactic. Infecțiile bacteriene sunt rareori asociate cu manifestări de tip anafilactic, însă infecțiile fungice și parazitare sunt adesea însoțite de astfel de consecințe imunopatologice. Aspergiloza bronhopulmonară, infecțiile parazitare cu helminți (schistostomiaza, filarioza, ascaridioza) sunt însoțite de creșteri importante ale eozinofilelor, ale IgE și de reacții anafilactice.

Anticorpii produși ca urmarea a unei reacții de hipersensibilitate de tip II se leagă de celule țintă și, după activarea complementului, acestea sunt lizate. În bolile infecțioase pot apărea două tipuri de anticorpi, care în final duc la același efect: anticorpii direcționați împotriva antigenelor agentului infecțios, care sunt însă prezente pe suprafața celulei, reacționează cu acestea din urmă; autoanticorpii care se leagă pe suprafața celulelor nemodificate ale gazdei, prezența lor fiind indusă de agentul infecțios, cum este cazul în boli parazitare (anemie și glomerulopatia din malarie). Există anumite situații în care se produce legarea încrucișată a anticorpilor datorită asemănării antigenice dintre microorganism și celulele gazdei. Anticorpii care reacționează cu celulele miocardului în cazul infecțiilor streptococice cu grupul A β-hemolitic sunt aceiași care sunt produși împotriva antigenului polizaharidic al agentului patogen. În ultima perioadă, acest tip de reacții încrucișate este studiat drept o cauză posibilă a unor afecțiuni de etiologie necunoscută.

Hipersensibilitatea de tip III: complexele imune determină modificări patologice dacă sunt produse în exces și produc depozite tisulare și vasculare, ceea ce activează complementul și neutrofilele. Eliberarea de enzime lizozomale produce leziuni, mai ales la nivelul vaselor mici. Boala complexelor imune este responsabilă de producerea glomerulonefritei cronice în infecții parazitare (malarie), dar și de glomerulonefrită acută în cazul infecțiilor streptococice. În acest ultim caz, complexele imune care conțin antigene streptococice se depun la nivel glomerular, ceea ce duce la inflamație și alterarea membranei bazale, determinând prezența albuminei și hematiilor în urină. Afecțiunea apare la distanță de momentul infecției streptococice (săptămâni) și este reversibilă, spre deosebire de formele cronice ale afecțiunii din bolile parazitare (nefropatia din malarie).

Reacțiile imune mediate celular asociate hipersensibilității de tip întârziat sunt, de asemenea, asociate efectelor imunopatologice. Limfokinele implicate în aceste reacții pot produce leziuni tisulare în mod direct sau indirect. Macrofagele care sunt activate de către limfokine pot distruge nu doar microorganismul patogen, dar și țesuturile afectate de

infecție. Formarea granulomului și leziunea ulterioară pulmonară care apar in tuberculoză se datorează hipersensibilității de tip întârziat. Granulomul se formează în jurul Mycobacterium tuberculosis și se datorează acumulării de macrofage și alte tipuri de celule ca răspuns la componentele peretelui celular bacterian. Aceste granuloame și țesuturile adiacente suferă o necroză de tip cazeos, care persistă în plămân timp îndelungat.

Biofilmul și patogenitatea bacteriană

Biofilmul este alcătuit din bacterii care sunt agregate într-o matrice polizaharidă aderentă de o suprafață tisulară și stabilește un habitat metabolic favorabil dezvoltării acestora. În biofilm poate fi vorba de o singură specie bacteriană inclusă sau de mai multe specii în care una are rol predominant în menținerea structurii. Este vorba de o colaborare metabolică, care crește durata supraviețuirii, crește accesul la nutrienți, realizează o bună apărare și favorizează transferul de material genetic.

Stratul exopolizaharidic al biofilmului acționează pentru atașarea coloniilor bacteriene de o anumită suprafață din organism. Aceasta previne îndepărtarea mecanică, dar și penetrarea biofilmului de efectorii imunitari sau de către antibiotice. Unele dintre bacteriile incluse în biofilm prezintă o rezistență crescută la antibiotice în comparație cu aceleași tulpini cultivate in vitro. Biofilmul este, de asemenea, dificil de îndepărtat și pune probleme serioase în patologia infecțioasă, cum este cazul biofilmului cu *Pseudomonas aeruginosa* de la nivel pulmonar la pacienții cu fibroză chistică.

Biofilmul include componente ale florei normale, iar placa dentară este modelul care a fost cel mai mult studiat. Acesta include într-o matrice exopolizaharidică o asociere de bacterii suprapuse care au o activitate metabolică comună, dominant fiind *Streptococcus mutans*. Acumularea metaboliților la nivel dentar și gingival duce la modificări patologie (carii, gingivite).

Alte exemple de biofilme sunt cele produse de *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* în cazul cateterelor venoase centrale, infecții oculare și infecțiile de la nivelul protezelor osoase.

GLOSAR

Aderența – este similară noțiunii de *adeziune* și se referă la procesele care au loc atunci când bacteria se atașează de suprafața celulelor gazdei, ca prim pas necesar pentru producerea procesului infecțios.

Boala infecțioasă – se referă la contextul patologic consecutiv infecției în care mecanismele de apărare sunt depășite și se ajunge la producerea de leziuni gazdei.

Colonizarea – stabilirea agentului patogen la poarta de intrare, de obicei după aderență și multiplicare inițială.

Infecția – pătrunderea și multiplicarea unui microorganism care nu face parte din flora rezidentă, dincolo de barierele externe de apărare; nu este similară cu boala infecțioasă.

Invazivitatea – reprezintă abilitatea microorganismului patogen de a invada țesuturile și se bazează pe aderența și colonizarea inițială, producerea de substanțe extracelulare care favorizează pătrunderea în țesuturile înconjurătoare și abilitatea de a depăși mecanismele de apărare ale gazdei.

Microorgansim oportunist – poate fi implicat în producerea de infecții atunci când gazda este imunocompromisă sau sunt afectate barierele locale de apărare.

Patogenitatea – capacitatea unui microorganism de a produce o infecție prin invazivitate și/sau toxinogeneză.

Purtător – gazda care prezintă o infecție asimptomatică cu un microorganism patogen pe care îl poate transmite altei persoane.

Toxinogeneza – capacitatea unui microorganism de a produce exotoxine.

Virulența – definește gradul de patogenitate și include toate caracteristicile pe care le folosește microorganismul pentru producerea infecției (aderența, invazivitatea, toxinogeneza).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 27th ed. McGraw-Hill Education, 2016.
2. Goering R., Dockrell H., Zuckerman M., Chiodini P.-L., Mims' Medical Microbiology and Immunology, 6th ed. Elsevier, 2018.
3. Mahon Connie R., Lehman D.C., Manuselis G., Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. Saunders Elsevier, 2015.
4. Harvey R.A., Cornelissen Nau Cynthia, Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology, 3rd ed. 2012.
5. Todar's Online Textbook of Bacteriology. 2018.

FUNGII

Maria Nica

Definiție. Fungii sau micromicetii sunt bioentități microscopice, eucariote, uni- sau pluricelulare, heterotrofe, care conțin chitină în peretele celular.

TAXONOMIE ȘI CLASIFICARE

Există, în prezent, peste 100 000 de specii fungice identificate. Se estimează că aproximativ 1 milion până la 10 milioane de specii sunt încă neidentificate, dar în fiecare an se descriu 1 000-1 500 de specii noi. Dintre acestea, mai puțin de 500 de specii cunoscute sunt asociate cu patologia umană sau animală, dar nu mai mult de 50 de specii identificate pot cauza infecții la oameni aparent sănătoși. [6]

Un număr în creștere de fungi ubicuitari, din mediul ambiental, este implicat, ca patogeni oportuniști, în infecții grave, până la letale, ale pacienților imunocompromiși.

Nomenclatură. Denumirile științifice pentru fungi sunt subiect actual pentru Codul Internațional de Nomenclatură pentru alge, fungi și plante (ICN), respectiv Codul Internațional pentru Nomenclatura Botanică (ICBN), în care se procesează date încă de când biologii priveau aceste organisme drept „plante inferioare". [1]

Domeniul fungilor face parte din cele 6 domenii ale vieții, cuprinse în ecosistemul terestru: este organizat ierarhic, fiecare regn a fost denumit astfel încât să fie recunoscut pe baza unor terminații particulare: phylum (-mycota), subphylum (-mycotina), clasa (-mycetes), ordin (-ales), familie (-aceae). Fiecare familie este compusă dintr-un număr de genuri, iar acestea se divid în specii. Domeniul fungilor cuprinde 7 phyla. Pe lângă fungii adevărați, există un număr de microorganisme „fungus-like microbes", studiate de domeniul micologiei: *Lagenidium* spp., *Pythium insidiosum, Rhinosporidium seeberi.* Aceștia nu sunt fungi propriu-ziși, ci „pseudofungi" sau „parafungi", protiste cu morfologie similară acestora. [5]

Clasificarea fungilor s-a bazat inițial pe studierea caracterelor morfologice, fiziologice, biochimice, criterii care au stat la baza taxonomiei bacteriene. În ultimii ani, metodele moleculare, genetice, care s-au bazat pe secvențierea acizilor nucleici (DNA sequencing), au revoluționat taxonomia fungică (recunoașterea speciilor pe criterii filogenetice – PSR-concept).

Structură celulară:

- Perete celular: rigid, conține chitină (nu mureină).
- Citoplasmă: la exterior este cu structură hialină, la interior are aspect granular.
- Nucleu: diploid (2-4 cromozomi), cu membrană dublă, conține unul sau mai mulți nucleoli.

Caractere morfologice:

- Dimensiuni: 2-3 milimicroni până la sute de milimicroni.
- Formă foarte variată.
- Aparat vegetativ (talul): denumit miceliu, lipsit de clorofilă, este unicelular sau pluricelular.

Clasificare. Din multitudinea criteriilor de clasificare a fungilor, criteriul morfologic este cel mai cunoscut și agreat în micologia medicală. Se bazează pe aspectul și structura părții asimilatoare a fungului – talul, permițând descrierea a trei tipuri principale de fungi: filamentoși, levuriformi și dimorfici. [2]

1. Fungi filamentoși: microorganisme pluricelulare, cu talul alcătuit din filamente tubulare, septate sau nu, numite hife. Acestea sunt ramificate și aglomerate, formând miceliul. Înmulțirea este asexuată (mitotică), prin *spori.*

În funcție de capacitatea de a produce pigmenți și după structură, fungii filamentoși se împart astfel:

a) Hife nepigmentate (hialine), neseptate (zygomycete). [Fig. 1]

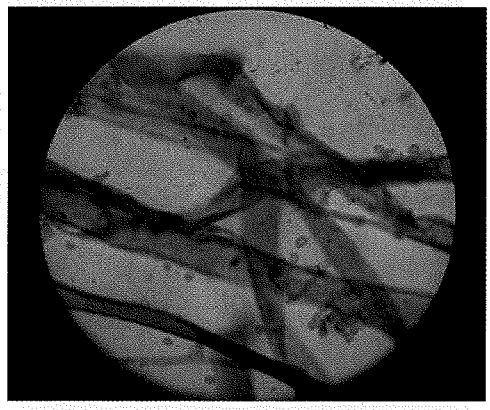

Fig. 1. Hife nepigmentate.

b) Hife nepigmentate in vivo, septate, care dau naștere unor organe de fructificare (corpi fructificanți), uneori pigmentate in vitro. [Fig. 2]. Formațiunile de fructificare cu aspect particular sunt cunoscute sub denumirea de *capete aspergilare.* [Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5]

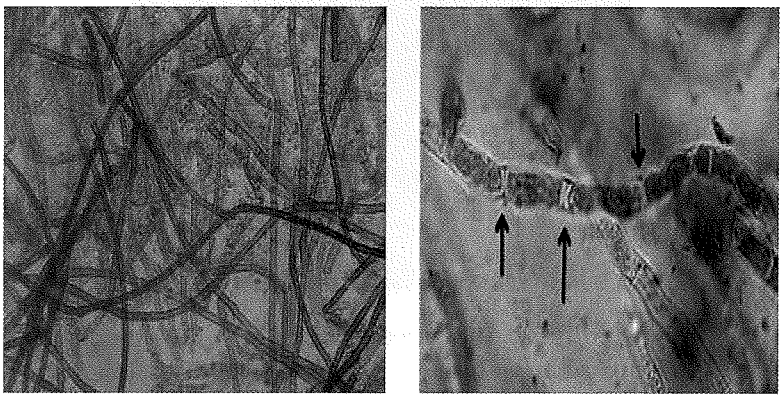

Fig. 2. Hife septate.

Clasificare. Din multitudinea criteriilor de clasificare a fungilor, criteriul morfologic este cel mai cunoscut și agreat în micologia medicală. Se bazează pe aspectul și structura părții asimilatoare a fungului – talul, permițând descrierea a trei tipuri principale de fungi: filamentoși, levuriformi și dimorfici. [2]

1. Fungi filamentoși: microorganisme pluricelulare, cu talul alcătuit din filamente tubulare, septate sau nu, numite hife. Acestea sunt ramificate și aglomerate, formând miceliul. Înmulțirea este asexuată (mitotică), prin *spori.*

În funcție de capacitatea de a produce pigmenți și după structură, fungii filamentoși se împart astfel:

a) Hife nepigmentate (hialine), neseptate (zygomycete). [Fig. 1]

Fig. 1. Hife nepigmentate.

b) Hife nepigmentate in vivo, septate, care dau naștere unor organe de fructificare (corpi fructificanți), uneori pigmentate in vitro. [Fig. 2]. Formațiunile de fructificare cu aspect particular sunt cunoscute sub denumirea de *capete aspergilare.* [Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5]

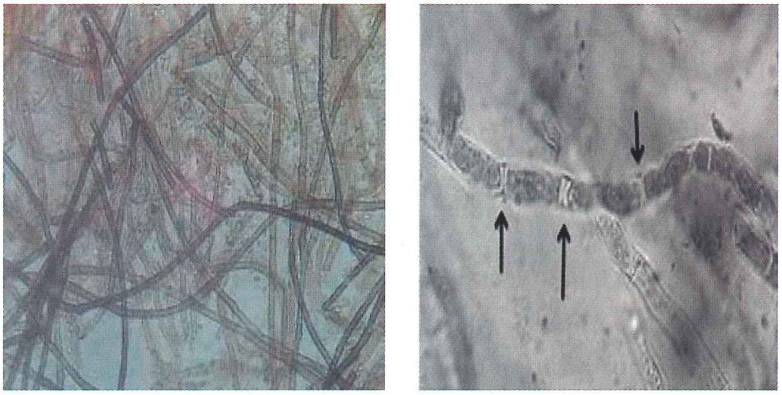

Fig. 2. Hife septate.

Fig. 3. Aspergillus spp. (capete aspergilare).

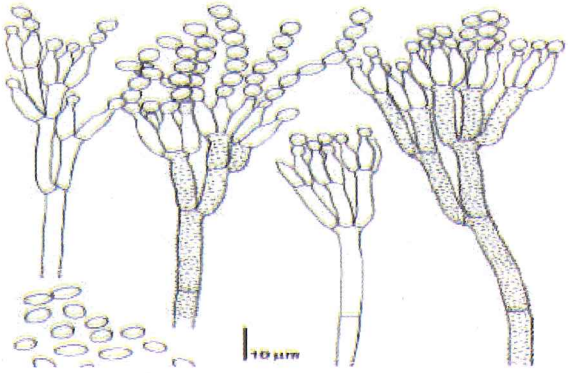

Fig. 4. Penicillium spp.

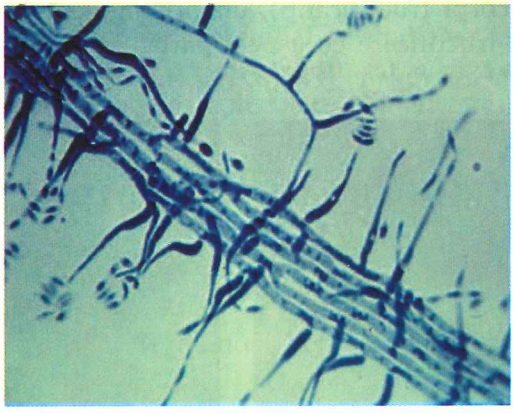

Fig. 5. Fusarium spp.

c) Hife pigmentate în brun (in vivo și in vitro), septate: fungi dematiacei. [Fig. 6]

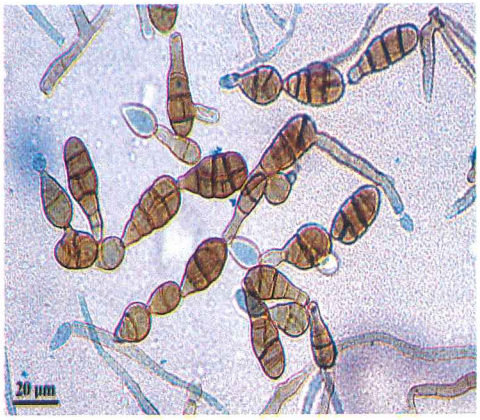

Fig. 6. Alternaria spp.

2. *Fungi levuriformi:* microorganisme unicelulare, de formă rotundă sau alungită, ce se multiplică prin burjeonare sau înmugurire (burjeonul = blastospor sau blastoconidie. [Fig. 7]. Aceștia se pot desprinde de celula mamă prin proces de fisiune sau rămân atașați la aceasta, rezultând agregate liniare (pseudohife). Sunt aerobe sau anaerobe, mezofile, acidofile. Au temperatura optimă de cultivare între 25-30°C. Speciile patogene tolerează 37°C.

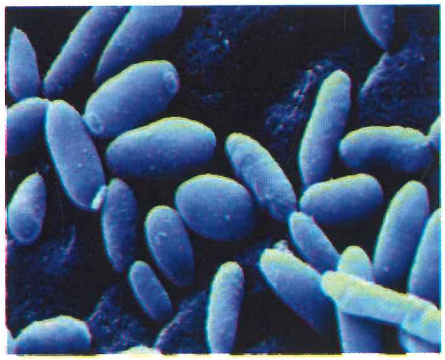

Fig. 7. Candida spp.

3. *Fungi dimorfici:* microorganisme ce apar sub formă de levuri în țesuturile parazitate și in vitro la 37°C și sub formă filamentoasă, când sunt cultivate pe medii artificiale la temperatura camerei sau la 30°C.

Înmulțirea fungilor [6]:

- asexuată (mitotică): comună tuturor fungilor;
- sexuată (meiotică): prezentă doar la anumiți fungi (fungi perfecți).

Reproducerea asexuată:

– *înmugurire* – caracteristică pentru levuri; rezultă o celulă nouă numită spor;

– *diviziune directă* – este identică cu cea întâlnită la bacterii.

Se face prin intermediul sporilor interni (endospori) la zygomycete și a sporilor externi (conidii) la celelalte clase.

La levuri, sporii sunt cunoscuți sub denumirea de blastospori sau blastoconidii, datorită capacității lor de burjeonare.

Reproducerea sexuată este prezentă doar la anumiți fungi (fungi perfecți).

Se realizează prin procesul de *conjugare izogamă* (fuzionarea a doi gameți identici) sau prin *conjugare heterogamă* (fuzionarea a doi gameți diferiți, rezultând zigotul).

Proprietăți biologice. Fungii sunt ubicuitari: prezenți în sol, apă, aer, în organismele vii. Metabolismul se bazează pe procese chemosintetice aerobe sau anaerobe. Necesitatea de substanțe nutritive este similară cu cea a bacteriilor. Temperatura optimă de dezvoltare variază între 20-30°C. Rezistența în mediul ambiant este mai mare decât a bacteriilor.

Ordine și phyla de interes medical [6] [Tabelul I]:

TABELUL I Schema taxonomică simplificată ce ilustrează grupurile majore ale Regnului fungic, care conține fungi cu importanță medicală

Phylum/ Subphylum	Clasă	Ordin	Genuri reprezentative
Mucoromycotina		Mucorales	*Lichtheimia, Rhizopus*
Entomophthoro-mycotina		Entomophthorales	*Basidiobolus, Conidiobolus*
Basidiomycota	Tremellomycetes	Filobasidiales	*Filobasidium, Filobasidiella* (*Cryptococcus* spp.)
	Agaricomycetes	Agaricales	*Schizophyllum*
Ascomycota	Pneumocystido-mycetes	Pneumocystidales	*Pneumocystis*
	Saccharomycetes	Saccharomycetales	*Issatchenkia, Kluyveromyces* (*Candida* spp.), *Saccharomyces*
	Eurotiomycetes	Onygenalis	*Arthroderma* (*Microsporum* spp., *Trichophyton* spp.), *Ajellomyces* (*Blastomyces* spp., *Histoplasma* spp.)
		Eurotiales	*Emericella, Eurotium, Neosartorya* (*Aspergillus* spp.)
	Sordariomycetes	Hypocreales	*Gibberella, Nectria* (*Fusarium* spp.)
		Microascales	*Pseudallescheria* (*Scedosporium* spp.)

- *Ordinul Mucorales,* cu genurile *Rhizopus, Absidia.*
- *Ordinul Entomophthorales,* cu trei specii ocazional patogene pentru om: *Basidiobolus ranarum, Conidiobolus incongruous, Conidiobolus coronatus.*
- *Phylum Ascomycota,* include aproximativ 50% dintre speciile de fungi cunoscute și 80% dintre speciile patogene și oportuniste. Berbee și Taylor (1992) au propus divizarea ascomycetelor în trei grupe principale, pe baza studiilor rezultate în urma secvențierii genei pentru subunitatea ribozomală 18S:
  - Ascomycete primare: includ ordinul *Saccharomycetales* (levuri ce se multiplică prin fisiune) și genul *Pneumocystis.*
  - Ascomycete filamentoase sau unicelulare, fără corpi fructificanți (levuri propriu-zise).
  - Ascomycete filamentoase cu corpi fructificanți.
- *Phylum Basidiomycota,* cuprinde aproximativ 23 000 de specii de fungi. Majoritatea basidiomycetelor este reprezentată de fungi cu tal filamentos, doar câteva genuri cuprind specii de levuri tipice, unele cu caractere de patogenitate. Basidiomycetele de interes medical sunt genurile: *Filobasidium, Filobasidiella* (*Cryptococcus* spp.), *Schizophyllum.* [3]

2. LEVURI IMPLICATE ÎN PATOLOGIA INFECȚIOASĂ. FACTORI DE PATOGENITATE

Levurile sunt fungii cel mai frecvent izolați din procesele infecțioase localizate sau sistemice, care afectează atât pacienții imunocompetenți, cât, mai ales, pe cei imunocompromiși. Genurile frecvent implicate în patologia infecțioasă umană sunt: *Blastoschizomyces, Candida, Clavispora, Cryptococcus, Geotrichum, Kluyveromyces, Malassezia, Pichia, Rhodotorula, Saccharomyces, Sporobolomyces, Trichosporon* etc.

Speciile încadrate în genurile *Candida* și *Cryptococcus* sunt cel mai frecvent izolate în prelevatele biologice, celelalte specii având o incidență mai redusă în patologia infecțioasă. În condițiile actuale, de creștere și diversificare a factorilor agresivi față de organismul uman, cu modificări semnificative ale capacității de răspuns imun, levuri considerate în urmă cu 10-20 de ani ca fiind nepatogene (banali contaminanți în mediul ambient) azi sunt recunoscute ca agenți patogeni în cazul gazdelor imunocompromise.

Factori de patogenitate. Levurile posedă structuri și mecanisme care le conferă statutul de patogeni sau potențial patogeni. Cei mai importanți factori de patogenitate ai levurilor sunt: capsula, sinteza de melanine, secreția de manitol, sinteza de proteinaze extracelulare, secreția de fosfolipază A2, prezența adezinelor etc. [1]

• *Capsula* este întâlnită ca structură de înveliș la genurile *Cryptococcus* și *Rhodotorula*. La criptococi, capsula este constituită din structură polizaharidică (glucuronoxilomanan), ce conferă proprietăți importante în patogeneza infecției fungice. Capsula conferă microorganismului încărcătură negativă, ce poate determina o respingere electrostatică a celulelor efectoare ale răspunsului imun al gazdei. De asemenea, blochează fagocitoza, reduce capacitatea de migrare a leucocitelor spre focarele inflamatorii, reduce secreția de citokine proinflamatorii: TNF-α, IL-1β, IL-6. Capsula este răspunzătoare de inducerea unui sindrom de „astenie imunitară" în organismul gazdă.

• *Glucuronoxilomananul* este o componentă celulară importantă, aflat în peretele celular al fungilor din genul Trichosporon, cu aceleași calități antigenice și structurale ca cel din capsula întâlnită la *Cryptococcus neoformans*. Are rolul de supresie a fagocitozei prin neutrofile și monocite.

• *Sinteza de melanine:* melaninele sunt compuși de culoare brun-neagră, polimeri ai derivaților dihidroxifenolici, întâlniți frecvent în lumea vie. Ele sunt sintetizate de fungi, plante și animale, inclusiv omul. Enzima cheie implicată în procesul de biosinteză a melaninelor este fenoloxidaza, cu rol în transformarea compușilor hidroxifenolici în precursori melanici polimerizabili. Cantitatea mare de catecolamine (dihidroxifenilalanina/DOPA) prezente în sistemul nervos central explică predilecția speciei *Cryptococcus neoformans* de a fi implicată în fiziopatogenia meningoencefalitelor fungice. Melanina poate inactiva, prin cuplare, agenți antifungici, cum ar fi amfotericina B; protejează celula fungică de stresul oxidativ și acționează și drept consumator de radicali liberi.

• *Exosecreția de manitol* este întâlnită la *Cryptococcus neoformans*. Intervine în patogeneză prin 2 mecanisme: concentrația crescută de manitol în SNC determină edem cerebral și acționează ca și consumator de radicali hidroxil.

• *Proteinazele extracelulare* sunt un grup de 9 izoenzime din familia aspartil proteinazelor. Sunt întâlnite, în special, la genul Candida și îndeplinesc următoarele roluri: pot degrada majoritatea substanțelor proteice ale gazdei (keratină, colagen, vimentină, mucină, enzime leucocitare, imunoglobuline, factorii sistemului complement), cresc capacitatea de aderare, colonizare și penetrare a barierelor gazdei, pentru levurile care le secretă.

• *Secreția de fosfolipază A2* (*Malassezia furfur*): enzima eliberează din fosfolipidele membranelor celulelor dermice metaboliți ai acidului arahidonic: eicosanoizi și leucotriene, cu rol de mediatori proinflamatori. Secreția de fosfolipază explică simptomatologia din dermatita seboreică, în care inflamația este manifestarea dominantă.

• *Producerea adezinelor* (*Candida* spp.): adezinele sunt molecule proteice care recunosc liganzi de pe suprafața celulelor gazdei, favorizând atașarea, colonizarea, inițierea infecției. Adezinele produse de speciile de Candida sunt manoproteine, capabile a se cupla cu liganzi de natură proteică, glucidică, lipidică: colagen, fibrinogen, fibronectină, fracții C3b și C3d ale complementului, lipide salivare, unele glicoproteine și glicolipide. Adezinele favorizează și contribuie la formarea biofilmului pe suprafețele inerte ale dispozitivelor medicale (catetere, proteze, șunturi etc.).

Infecțiile levurice sunt, în majoritate, de cauză endogenă. Speciile comensale care au colonizat diferite situsuri anatomice ale organismului se pot transforma în microorganisme oportuniste, declanșând un proces infecțios. Acest fenomen se întâmplă când există condiții locale pentru exacerbarea proliferării levurilor, când acestea eliberează diverși factori de patogenitate și virulență, iar barierele naturale ale organismului au fost depășite, într-un context imunologic precar. Aceste modificări induc un dezechilibru între microorganisme și macroorganismul gazdă.

Apariția conflictului între levuri și organismul gazdă este favorizată de factori endogeni și exogeni, care induc scăderea imunității, dar și un dezechilibru cantitativ și calitativ între levuri și celelalte microorganisme din microbiota locală.

- *Factori favorizanți endogeni:* vârsta (nou-născut prematur, vârsta a 3-a), anomalii congenitale ale sistemului imunitar, imunodeficiențe dobândite (leucemii, limfoame, infecția HIV), boli metabolice (diabet zaharat insulino-dependent), stări fiziologice particulare (sarcină, alăptare), deficite nutriționale etc.
- *Factori favorizanți exogeni:* corticoterapia, medicația imunosupresoare post-transplant, antibioterapia/profilaxia cu spectru larg, intubația endotraheală prelungită, dispozitive protetice/catetere, șunturi, radioterapia, alcoolismul, toxicomania etc.

Studii recente efectuate în Europa și SUA evidențiază creșterea incidenței infecțiilor fungice nozocomiale, cu o rată îngrijorătoare a mortalității, care poate atinge 40-70% dintre cazuri. Fungemiile datorate diverselor specii de Candida se plasează pe locul 4, ca incidență, în topul infecțiilor sistemice asociate îngrijirilor medicale, după bacteriemiile cu specii din genurile Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus. [4,5]

Datorită faptului că fungemiile survin la pacienții cu status imunitar critic, supuși unor manopere terapeutice invazive, cu tratament antibiotic cu spectru larg, un procent ridicat dintre acestea se transformă în sepsis, urmat de insuficiență multiplă de organe și deces.

Scăderea frecvenței izolării speciei *Candida albicans* și creșterea incidenței fungemiilor cu specii non-albicans (*C. glabrata, C. parapsilosis,*

C. krusei) reprezintă un trend în întreaga lume. Astfel și pattern-ul de rezistență la antifungice este particular, diferit de cel al tulpinilor de *C. albicans,* în general, mai sensibile. [5]

EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR FUNGICE

Din punct de vedere epidemiologic, infecțiile fungice se divid în: infecții asociate îngrijirilor medicale (nozocomiale) și infecții comunitare.

Infecțiile asociate îngrijirilor medicale sunt definite ca fiind cele dobândite în mediul spitalicesc, în care sunt implicate, în special, specii fungice oportuniste. Infecțiile fungice dobândite în comunitate includ nu numai speciile oportuniste, ci și speciile endemice. Susceptibilitatea la infecții este crescută atât datorită faptului că o anumită arie geografică poate fi habitatul natural al unor fungi patogeni, dar și datorită existenței unor factori de risc predispozanți.

Factorii care contribuie la incidența crescută a infecțiilor fungice sunt: creșterea numărului de pacienți imunocompromiși/imunodeprimați, creșterea duratei medii de viață cu comorbiditățile cronice asociate, utilizarea noilor tehnici chirurgicale sau investigații invazive, utilizarea abuzivă a antibioticelor cu spectru larg, chimioterapia citotoxică, transplantul de organe. [5]

Infecții fungice asociate îngrijirilor medicale. În ultimele două decenii, spitalele se confruntă cu o creștere reală și dramatică a infecțiilor fungice nozocomiale. Cel mai frecvent implicați patogeni fungici au fost: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Zygomycete. Cryptococcus* spp. a fost unul dintre genurile frecvent implicate în infecțiile sistemice, ceea ce reflectă numărul mare de pacienți infectați HIV, în perioada premergătoare introducerii terapiei antiretrovirale înalt active (89% dintre pacienții cu infecții sistemice cu *Cryptococcus neoformans* erau HIV+). [7]

Fungi implicați în infecțiile nozocomiale:

1. Levuri:
   - 1.1. Candida spp.: Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida lusitaniae, Candida rugosa, Candida guillermondii, Candida inconspicua, Candida norvegiensis.
   - 1.2. Cryptococcus spp.: Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gatti.
   - 1.3. Alte levuri: Malassezia spp. (M. furfur, M. pachydermatis), Trichosporon beigelii, Rhodotorula rubra, Saccharomyces cerevisiae.
2. Fungi hialini: Aspergillus spp., Zygomycete, Hyalohyphomycete (Fusarium spp., Acremonium spp., Paecilomyces lilacinus).

3. Phaeohyphomycete: Alternaria spp., Scedosporium prolificans, Bipolaris spicifera.

4. Pneumocystis jirovecii.

Patogeni fungici nozocomiali emergenți. Această categorie de fungi patogeni emergenți include: levuri – altele decât Candida spp. și Cryptococcus spp., fungi hialini, fungi pigmentați/dematiacei. Infecțiile produse de aceste organisme cu originea în infecțiile de cateter sau infecțiile localizate pulmonar, cutanat, în sinusuri evoluează spre diseminare hematogenă (fungemii).

Patogeni rari, cum ar fi *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces cerevisiae, Geotrichum capitatum,* determină infecții invazive, fungemii, cu punct de plecare de la nivelul infecției de cateter.

Fungii hialini/hyphomycete, prezenți ubicuitar în mediu, sunt reprezentați de câteva specii oportuniste, care determină infecții diseminate cu punct de plecare respirator și cutanat.

Fusarium spp. este specia cu incidența în creștere în infecțiile nozocomiale, la pacienții imunocompromiși, cu hemopatii maligne, transplant medular, arși, chimioterapie etc. [7]

Fungii pigmentați/dematiacei (*Alternaria, Bipolaris, Curvularia, Cladosporium, Scedosporium*) determină infecții sistemice la pacienții cu malignități, neutropenie, leucemii. [2]

Infecții fungice dobândite în comunitate. Levurile și fungii prezenți în mediul ambiant pătrund în organismul uman prin inspir, ingestie și inoculare cutanată posttraumatică, inițiind infecții localizate în plămân, sinusuri paranazale, țesut cutanat. Diseminarea hematogenă a fungilor, cu însămânțare secundară în alte organe, depinde de doza infectantă, statusul imun, caracterele de patogenitate și virulență. Unele micoze comunitare pot determina infecții ce pun viața în pericol, în special la pacienții imunocompromiși. [6]

Fungii dimorfi endemici sunt: *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei* (determină infecții fungice comunitare, în diferite zone endemice, specifice ca localizare geografică). De exemplu, histoplasmoza este endemică în zona centrală a SUA și în America Latină, în special, la pacienții bolnavi de SIDA sau la pacienții cu transplant de organe. Sursa o reprezintă aerosolii rezultați din prelucrarea solului sau din construcții efectuate în apropierea spitalelor. [6,7]

BIBLIOGRAFIE

1. Buiuc D., Neguț M., Tratat de microbiologie clinică, ed. a 2-a. Edit. Medicală, București, 2009.
2. Coman I., Mareș M., Micologie medicală aplicată. 2000.

3. Forbes A. Betty, Sahm D.S., Weissfeld S. Alice, Laboratory methods in basic mycology. In Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. 2007, p. 629-716.
4. Sutton A. Deanna, Specimen Collection, Transport and Processing: Mycology. In Murray P.R., Pfaller M.A., Yolken R.H., Baron Ellen Jo, lorgensen J.H. (eds.), Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. 2007, p. 1728-1737.
5. Howell Susan A., Hazen K.C., Brandt E. Mary, Candida, Cryptococcus, and Other Yeasts of Medical Importance. In Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. 2015, p. 1984-12029.
6. Koneman's, Mycology. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. 2006;21:1153-1247.
7. Howell Susan A., Hazen K.C., Brandt E. Mary, Fungi. In Manual of Clinical Microbiology, 11th ed., Vol II. 2015, p 1984-2173.

PARAZIȚII

Melinda Milena Horvat

ASPECTE GENERALE

Paraziții sunt *organisme vii (animale sau vegetale)* care, pentru o anumită perioadă a ciclului lor de viață, trăiesc într-o relație de dependență cu un alt organism viu, numit gazdă. În cadrul ciclului biologic, pentru a-și asigura continuitatea speciei în natură, parazitul va suferi unele modificări care să-i permită adaptarea la condițiile gazdei.

Unii paraziți au o singură gazdă (paraziți specifici, „stenoxeni"), alții sunt adaptați la gazde multiple (paraziți „eurixeni").

Clasificarea paraziților se poate face în funcție de [1,2]:

1. Natura gazdei pe care o parazitează: paraziți umani, paraziți care pot fi transmiși de la animal la om (antropozooparaziți), paraziți ai plantelor și animalelor.

2. Localizare: ectoparaziți, care trăiesc la nivelul tegumentului, și endoparaziți, localizați în cavități (helminți, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis), țesuturi și viscere (Trichinella spiralis, Echinococcus spp.) sau la nivelul celulelor (Plasmodium, Toxoplasma gondii).

3. Relația dintre parazit și gazdă:

- paraziți patogeni, care pot determina infecții (protozoare) sau infestații (helminți);
- paraziți condiționat patogeni, comensali, care în prezența unor factori favorizanți pot deveni patogeni;
- paraziți oportuniști, responsabili de apariția unor forme severe de boală la persoanele imunocompromise;

• paraziți comensali, care supraviețuiesc în organismul uman fară a produce modificări;

• paraziți incolini, care folosesc organismul uman doar ca mediu de viață.

4. Natura parazitului: paraziți animali (helminți, protozoare, artropode) și paraziți vegetali (fungi);

5. Evoluția ciclului biologic: paraziți permanenți (la care întreg ciclul biologic se desfășoară în una sau mai multe gazde), paraziți facultativi, saprofiți și paraziți temporari (la care numai o parte din ciclul biologic se desfășoară în stare parazitară).

Paraziții pot produce dezechilibre în homeostazia organismului prin variate mecanisme [1,3]:

• acțiune iritativă, tisulară, cu formare de granuloame inflamatorii și focare de scleroză fibroasă (leziunile din cisticercoză, trichineloză, chist hidatic, schistosomiază), sau reflexă, care prin hiperperistaltism pot induce fenomene subocluzive (helmintiaze);

• diminuarea absorbției intestinale prin barieră mecanică;

• utilizarea unor nutrienți esențiali necesari metabolismului propriu parazitar;

• acțiune traumatică și infecțioasă (leziunile produse de paraziți constituind porți de intrare pentru alți agenți patogeni intestinali);

• acțiune toxic-alergică, prin eliberare de toxine cu efect local sau general (piretogen, medulotrop, endocrinotrop, neurotrop).

Infecțiile parazitare masive și de durată pot produce sindroame de malabsorbție care pot asocia multiple carențe (vitaminice, minerale) și anemie.

Răspunsul imun în infecțiile parazitare este dependent de structura și variabilitatea antigenică a paraziților, de localizarea (extra-/intracelulară) a acestora, precum și de natura acestora.

Majoritatea infecțiilor parazitare are o evoluție cronică, imunitatea post-infecție nu este protectoare și nu poate produce eliminarea acestora.

Celulele efectoare ale răspunsului imun sunt reprezentate de:

• Macrofage, care contribuie la apărarea antiparazitară prin eliberarea de citokine (cu rol în răspunsul imun specific) și inhibarea multiplicării parazitare.

• Polimorfonucleare neutrofile (PMN), cu efect citotoxic asupra paraziților.

• Eozinofile, principalele celule efectoare din infecțiile parazitare tisulare și parțial în helmintiaze; aceste celule sunt mobilizate și activate prin acțiunea unor factori chemotactici, celule mastocitare, IL-5 și IL-9 (considerate ca interleukine care stimulează eozinofilopoieza).

• Limfocite T, cu rol important în controlul multiplicării parazitare, subpopulațiile limfocitare activate fiind dependente de natura și stadiul evolutiv al infecției.

• Limfocite B, cu eficiență limitată; anticorpii sintetizați pot interveni în apărarea antiparazitară prin: activarea funcției fagocitare a macrofagelor și neutrofilelor, blocarea receptorilor specifici sau prin agresiune directă. [2,4,5]

La rândul lor, paraziții, pentru a eluda mecanismele de apărare ale gazdei, pot dezvolta o serie de mecanisme de rezistență, cum ar fi: schimbarea sau mascarea propriilor structuri antigenice, localizarea intracelulară, precum și producerea unor metaboliți activi.

CLASIFICARE

În funcție de agentul etiologic implicat, infecțiile parazitare se clasifică în două mari grupe: protozoonoze și helmintiaze.

A. PROTOZOONOZELE

Sunt boli parazitare determinate de protozoare, organisme eucariote (aparțin încrengăturii Protozoa, o diviziune a regnului animal), unicelulare, de dimensiuni variate, cu sau fără membrană proprie, cu unul sau mai mulți nuclei, reproducere sexuată/asexuată, patogene sau condiționat patogene.

În funcție de modalitatea de mișcare, protozoarele sunt împărțite în 3 încrengături [6]: încrengătura Sarcomastigophora, care cuprinde două clase (clasa Mastigophora sau Flagella și clasa Sarcodina sau Pseudopodia), încrengătura Apicomplexa sau Sporozoare și încrengătura Ciliophora sau Ciliate.

I. Încrengătura Sarcomastigophora

1. Clasa Mastigophora sau *Flagella* conține protozoare care se deplasează cu ajutorul unuia sau mai multor organe de locomoție numite flageli și care pot parazita tubul digestiv, țesuturile și tractul urogenital.

Flagelatele patogene pentru om fac parte din trei ordine [6,7,8]:

- *Ordinul Diplomonadida*
  - ♦ Familia Hexamitidae
    - ▪ Genul Giardia – Giardia intestinalis
- *Ordinul Trichomonadida*
  - ♦ Familia Trichomonas
    - ▪ Genul Trichomonas – Trichomonas vaginalis, T. tenax, T. intestinalis, Retortamonas intestinalis
    - ▪ Genul Dientamoeba – Dientamoeba fragilis
  - ♦ Familia Chilomastigidae
    - ▪ Genul Chilomastix – Chilomastix meslini

- *Ordinul Kinetoplastida*
  - ♦ Familia Trypanosomidae
    - ▪ Genul Leishmania - Leishmania donovani, L. tropica, L. mexicana, L. viannia
    - ▪ Genul Trypanosoma - Trypanosoma brucei, T. cruzi.

2. *Clasa Sarcodina* sau ***Pseudopodia (Rhizopode)*** este formată din protozoare care se deplasează cu ajutorul unor prelungiri citoplasmatice numite pseudopode.

Rhizopodele implicate în patologia umană aparțin următoarelor ordine [6,7]:

- *Ordinul Amoebida*
  - ♦ Familia Entamoebidae
    - ▪ Genul Entamoeba – Entamoeba histolytica, E. hartmanni, E. coli, E. gingivalis
    - ▪ Genul Endolimax – Endolimax nana
    - ▪ Genul Pseudolimax – Pseudolimax butschlii
  - ♦ Familia Hartmannelidae
    - ▪ Genul Acanthopodina – Acanthamoeba polyphaga
- *Ordinul Schizopyrenida*
  - ♦ Familia Vahlkampfiidae – Naegleria fowleri

II. Încrengătura Apicomplexa sau **Sporozoare**

Este formată din aproximativ 4 000 de specii, clasificate în două subclase: Coccidiasina și Haemosporidiasina. [6,7,9]

1. Subclasa Coccidiasina – cuprinde 4 ordine. În patologia umană sunt implicate speciile care aparțin *ordinului Eucoccidiorida (Eucoccidia)*, care, la rândul său, cuprinde două subordine, și anume:

- *Subordinul Eimeriorina (Eimeriina)*
  - ♦ Familia Isosporidae
    - – Subfamilia Isosporinae
      - ▪ Genul Isospora – Isospora belli
    - – Subfamilia Sarcocystinae
      - ▪ Genul Sarcocystis – Sarcocystis hominis, S. lindemani, S. suihominis
    - – Subfamilia Toxoplasmatinae
      - ▪ Genul Toxoplasma – Toxoplasma gondii
  - ♦ Familia Cryptosporididae
    - ▪ Genul Cryptosporidium – Cryptosporidium parvum, C. baileyi, C. nasorum, C. muris, C. meleagridis, C. crotali
- *Subordinul Haemosporina* – cuprinde sporozoare ce fac parte din
  - ♦ Familia Plasmodidae
    - ▪ Genul Plasmodium – Plasmodium vivax, P. falciparum, P. malariae, P. ovale

2. ***Subclasa Haemosporidiasina*** – cuprinde sporozoare ce aparțin de
- *Ordinul Piroplasmorida*
  - ♦ Familia Babesiidae
    - Genul Babesia – Babesia microti, B. bovis, B. divergens
- *Ordinul Microsporidia*
  - ♦ Familia Microspora [9]

III. Încrengătura Ciliophora sau **Ciliate** – reprezentată de protozoare ce aparțin [8]:
- *Ordinului Trichostomatina*
  - Genul Balantidium – Balantidium coli

Protozoonozele mai frecvent întâlnite în patologia umană sunt [7]:
- Trichomoniaza, agent etiologic protozoare din genul Trichomonas
- Giardioza, agent etiologic un protozoar flagelat, Giardia lamblia
- Leishmaniozele, agent etiologic protozoare flagelate din genul Leishmania
- Tripanosomiaze, agent etiologic protozoare flagelate din genul Trypanosoma
- Criptosporidiaza, agent etiologic protozoare din genul Cryptosporidium
- Isosporoza, agent etiologic Isospora belli
- Toxoplasmoza, agent etiologic Toxoplasma gondii
- Ciclosporiaza, agent etiologic Cyclospora cayetanensis
- Malaria, agent etiologic specii ale genului Plasmodium
- Babesioza, agent etiologic din genul Babesia
- Sarcosporidioza, agent etiologic protozoare din genul Sarcocystis
- Microsporidioza, agent etiologic protozoare din familia Microsporidia
- Balantidioza, agent etiologic Balantidium coli
- Amibiaza, agent etiologic Entamoeba histolytica, singura amibă patogenă la om

B. HELMINTIAZELE

Sunt boli parazitare determinate de paraziți care fac parte din 2 încrengături: plathelminți și nemathelminți. [10]

Plathelminții. Sunt paraziți plați, încadrați în clasele Cestoda și Trematoda.

1. Cestodele sunt viermi plați, segmentați, care pot parazita gazda umană atât în stadiul de vierme adult, cât și în stadiul larvar. Sunt împărțite în două ordine [11,12]:

- *Ordinul Cyclophyllidae*
  - Familia Taeniidae
    - Genul Taenia – Taenia solium și Taenia saginata
    - Genul Multiceps – Multiceps multiceps și Multiceps serialis
    - Genul Echinococcus – Echinococcus granulosus sau Taenia echinonococcus și Echinococcus multilocularis sau alveolaris
  - Familia Hymenolepididae
    - Genul Hymenolepis – Hymenolepis nana și Hymenolepis diminuta
  - Familia Dilepididae
    - Genul Dipylidium – specia Dipylidium caninum sau Taenia canina
- *Ordinul Pseudophillidae*
  - Familia Diphyllobothriidae
    - Genul Diphyllobothrium – Diphyllobothrium latum

Cestodozele sunt boli parazitare determinate de viermi plați din clasa Cestode și care pot fi împărțite în: cestodoze larvare și intestinale. [11,12,13]

- **Cestodozele larvare** sunt boli invazive, determinate de localizarea parazitului în stadiul larvar la nivelul diferitelor țesuturi și organe: plămân, ficat, ochi, mușchi, creier
  - Cisticercoza – determinată de Cysticercus celullosae și Cysticercus bovis – forme larvare ale Taenia solium și saginata
  - Echinococoza chistică și alveolară – determinată de specii de Echinococcus
  - Cenuroza – determinată prin dezvoltarea formelor larvare ale Multiceps multiceps și Multiceps seralis (Taenia multiceps)
  - Sparganoza – determinată de formele larvare ale Spirometra mansoni, S. mansonioides, S. theileri și Sparganum proliferum
- **Cestodozele intestinale** sunt determinate de localizarea parazitului adult la nivelul tubului digestiv:
  - Teniaza – determinată prin infestarea cu Taenia solium și Taenia saginata, mai rar cu Taenia asiatica
  - Himenolepidoza – determinată de Hymenolepis nana și mult mai rar de către Hymenolepis diminuta
  - Botriocefaloza – determinată de Diphyllobothrium latum și dendriticum
  - Dipilidioza – determinată de Dipylidium caninum
  - Teniaze umane rare – determinate de tenii clasificate în ordinul Cyclophyllidae, genurile Raillietina, Inermicapsifer și Bertiella

2. ***Trematodele*** patogene pentru gazda umană fac parte din două grupe: distome și schistosome.

Distomele sunt trematode hermafrodite, care în stadiul de vierme adult pot parazita și supraviețui în diferite organe și țesuturi. În funcție de organul sau țesutul parazitat se clasifică în [10,12,14]:

- Distome hepatice
  - ♦ Familia Fasciolidae
    - ▪ Genul Fascicola – Fasciola hepatica și Fasciola gigantica
  - ♦ Familia Dicrocoeliidae
    - ▪ Genul Dicrocoelium – Dicrocoelium dendriticum și Distomus hospes
  - ♦ Familia Opistorchidae
    - ▪ Genul Clonorchis – Clonorchis sinensis
    - ▪ Genul Opistorchis – Opistorchis felineus, Opistorchis viverrini, Opistorchis guayaquilensis
- Distome intestinale
  - ♦ Familia Fasciolidae
    - ▪ Genul Fasciolopsis – Fasciolopsis buski
  - ♦ Familia Heterophyidae
    - ▪ Genul Metagonimus – Metagonimus yokogawai
    - ▪ Genul Heterophyes – Heterophyes heterophyes
  - ♦ Familia Echinostomatidae:
    - ▪ Genul Echinostomum – Echinostomum ilocanum, E. revolutum, E. malayanum
  - ♦ Familia Gastrodiscidae
    - ▪ Genul Gastrodiscoides – Gastrodiscoides hominis
  - ♦ Familia Paramphistomidae
    - ▪ Genul Watsonius – Watsonius watsoni
  - ♦ Familia Troglotrematidae
    - ▪ Genul Nanophyetus – Nanophyetus salmincola schiklovalowi
- Distome pulmonare
  - ♦ Familia Troglotrematidae
    - ▪ Genul Paragonimus – Paragonimus westermani, P. heterotremus, P. iloktsuanensis, P. philippinensis, P. africanum, P. kellicotti, P. mexicanus, P. peruvianus

Distomatozele sunt boli parazitare determinate de viermi plați din clasa *Trematodelor distome* și care pot fi clasificate în [12,13,14]:

- **Distomatozele hepatobiliare**
  - ♦ Fascioloza hepatică – determinată de trematode ce aparțin genului Fasciola hepatica și mult mai rar Fasciola gigantica
  - ♦ Dicrocelioza – determinată de Dicrocoelium dendriticum
  - ♦ Clonorchoza – al cărei agent etiologic este Clonorchis sinensis
  - ♦ Opistorcoza – determinată de trematode care aparțin speciilor Opistorchis felineus, O. viverrini, O. guayaquilensis
- **Distomatozele intestinale**
  - ♦ Fasciolopsidoza intestinală – determinată de specii de Fasciolopsis buski
  - ♦ Metagonimiaza – determinată de Metagonimus yokogawai

- ♦ Heterofiaza – parazitoză exotică determinată de Heterophytes heteropyes
- ♦ Echinostomiaza – determinată de paraziți care aparțin genului Echinostomum ilocanum
- ♦ Watsoniaza – determinată de Watsonius watsoni
- ♦ Gastrodiscoidoza – determinată de Gastrodiscoides hominis
- ♦ Nanophiaza – determinată de Nanophyetus salmincola schiklovalowi

▪ **Distomatozele pulmonare**

- ♦ Paragonimiaza – determinată de diverse specii care aparțin genului Paragonimus.

Schistosomele (bilharziile) sunt trematode hematofage, paraziți ai sistemului vascular circulator. Schistosomele patogene pentru om aparțin familiei Schistosomatidae, genul Schistosoma – cu următoarele specii: Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Schistosoma haematobium, Schistosoma intercalatum, Schistosoma mekongi. [12,14,15]

Schistosomiazele sau bilharziozele, considerate a fi cele mai răspândite helmintiaze în zonele tropicale și subtropicale, sunt parazitoze cu evoluție sistemică, acută sau cronică, care, în funcție de specia implicată în etiologie, se pot clasifica în [12,15]:

- ▪ Schistosomiaza intestinală, poate fi determinată de Schistosoma mansoni, haematobium, japonicum, intercalatum
- ▪ Schistosomiaza hepatosplenică, în ordinea frecvenței sunt implicate următoarele specii: Schistosoma mansoni, japonicum, intercalatum
- ▪ Schistosomiaza urogenitală, determinată de Schistosoma haematobium, mansoni, intercalatum
- ▪ Schistosomiază cardiopulmonară, determinată de Schistosoma mansoni, haematobium, japonicum
- ▪ Schistosomiază cerebrală, determinată de Schistosoma mansoni, haematobium, japonicum.

Nemathelminții. Sunt viermi cilindrici, care fac parte din încrengătura Nematoidea, clasa Nematoda, clasificați în ordine (sau superfamilii), familii, genuri și specii [10,16,17,18]:

- • *Ordinul Ascaridoidea*
  - ♦ Familia Ascarididae, cu Genul Ascaris (Ascaris lumbricoides), Genul Toxocara (Toxocara canis, T. cati, T. leonina), Genul Lagochilascaris (Lagochilascaris minor)
  - ♦ Familia Anisakidae, cu Genul Anisakis (Anisakis marina)
- • *Ordinul Oxyuroidea*
  - ♦ Familia Oxyuridae, cu Genul Oxyuris (Oxyuris vermicularis sau Enterobius vermicularis)

- *Ordinul Trichinelloidea*
  - ♦ Familia Trichinellidae (Trichuridae), cu Genul Trichuris (Trichuris trichiura, T. vulpis, T. suis), Genul Trichinella (Trichinella spiralis)
  - ♦ Familia Capillaridae, cu Genul Capillaria (Capillaria philippinensis și C. aerophila sau Thominx aerophila)
- *Ordinul Strongyloidea*
  - ♦ Familia Ancylostomidae, cu Genul Ancylostoma (Ancylostoma duodenale, A. caninum, A. braziliense, A. ceylanicum), Genul Necator (Necator americanus)
  - ♦ Familia Oesophagostominae, cu Genul Oesophagostomum (Oesophagostomum stephanostomum, O. bifurcum, O. apiostomum)
  - ♦ Familia Syngamidae, cu Genul Syngamus (Syngamus laringeus și S. nasicola)
- *Ordinul Rhabditoidea*
  - ♦ Familia Rhabditidae, cu Genul Strongyloides (Strongyloides stercoralis și S. fuelleborni)
  - ♦ Familia Onchocercidae sau Filariinae, cu 3 subfamilii:
    - Subfamilia Filaridae, cu Genul Wuchereria (Wuchereria bancrofti), Genul Brugia (Brugia malayi, B. timori), Genul Onchocerca (Onchocerca volvulus)
    - Subfamilia Filariinae, cu Genul Loa-Loa sau Filaria oculi humani, Genul Mansonella (Mansonella ozzardi și Mansonella perstans), Genul Dipetalonema (Mansonella streptocerca)
    - Subfamilia Dirofilariinae, cu Genul Dirofilaria, cu 2 subgenuri: Dirofilaria strictu senso (specia Dirofilaria immitis) și Nochtiella (Dirofilaria repens, D. tenuis, D. ursi, D. subdermata)
- *Ordinul Dracunculoidea*
  - ♦ Familia Dracunculidae, cu Genul Dracunculus (Dracunculus medinensis)
- *Ordinul Spiruroidea*
  - ♦ Familia Thelaziidae, cu Genul Thelazia (Thelazia callipaeda, T. californiensis, T. habronema, T. rhodesi)
  - ♦ Familia Physalopteridae, cu Genul Physaloptera (Physaloptera causasica)
  - ♦ Familia Gnathostomidae, cu Genul Gnathostomum (Gnathostomum hispidum, G. nipponicum, G. doloresi)
- *Ordinul Trichostrongyloidea*
  - ♦ Familia Trichostrongylidae, cu Genul Trichostrongylus (Trichostrongylus colubriformis, T. orientalis, T. probolurus)

- *Ordinul Acantocephala,* cu Genul Gigantorhyncus (Gigantorhyncus gigas și G. moniliformis)
- *Ordinul Metastrongylidae,* cu Genul Angiostrongylus (Angiostrongylus costaricensis, A. cantonensis)

Sursele de infecție pentru nematode sunt reprezentate de om și diferite tipuri de animale sălbatice și domestice. Astfel, pot fi descrise [18]:

- Nematode specifice omului, acesta reprezentând singura sursă de infecție, precum și gazda definitivă pentru acești helminți. Bolile determinate de aceste nematode, numite și antroponoze, sunt strict limitate la om. Din acest grup fac parte: Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiuria, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, filarii – Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus.
- Nematode paraziți naturali ai unor animale sălbatice sau domestice, care pot infecta și omul, în mod accidental. Bolile determinate de aceștia, numite și zooantroponoze, pot fi împărțite în: zoonematodoze – determinate de nematode, care își pot continua dezvoltarea până la stadiul de vierme adult, și sindroame de larva migrans – determinate de anumite specii de nematode, în care larvele pot supraviețui, dar nu vor putea ajunge la stadiul de vierme adult.

Diferitele specii de nematode, în funcție de localizare și acțiunea patogenetică a acestora, pot realiza variate tablouri clinice, care pot fi sistematizate în următoarele grupe de afecțiuni: nematodoze intestinale, nematodoze tisulare, zoonematodoze, sindroame de larva migrans cutanată și viscerală.

a) Nematodozele intestinale – antroponoze, determinate de helminți specifici umani, cu tablou clinic dominat de manifestările digestive, la care se adaugă manifestările alergice, nervoase și eventual anemie. Acestea sunt reprezentate de [16]:

- Ascaridioza – determinată de Ascaris lumbricoides
- Enterobioza – agent etiologic Oxyuris vermicularis
- Tricocefaloza – determinată de Trichuris trichiura și mult mai rar de către Trichiuris suis și vulpis
- Anchilostomiaza – helmintiază produsă de paraziți hematofagi, sub această denumire fiind reunite 2 boli, și anume:
  - Anchilostomiaza sau anemia minerilor – determinată de Ancylostoma duodenale
  - Necatoroza – determinată de Necator americanus
- Strongiloidoza – determinată de Strongyloides stercoralis și mult mai rar de către S. fuelleborni

b) Nematodozele tisulare – determinate de viermi cilindrici cu habitat tisular și ciclu de viață complex, care implică prezența unor gazde intermediare obligatorii (care pot avea și rol de vector), reprezentate de artropode hematofage și crustacee mici. [17,18,19]

Manifestările clinice sunt determinate de: specia parazitară implicată, răspunsul gazdei la agresiunea tisulară, precum și de acțiunile patogenice ale viermilor adulți și ale formelor larvare, care se pot localiza la nivelul diferitelor țesuturi și organe:

- Trichineloza, determinată de Trichinella spiralis
- Dracunculoza sau filarioza de Medina, agent etiologic Dracunculus medinensis
- Oncocercoza, agent etiologic Onchocerca volvulus sau Filaria volvulus
- Filariozele limfatice, determinate de 3 specii de filarii: Wuchereria bancrofi, Brugia malayi și Brugia timori
- Dipetalonematoza, agent etiologic cu Mansonella perstans
- Mansoneloza, agent etiologic filaria Mansonella ozzardi, cunoscută și sub numele de Filaria demarquai
- Loaza, agent etiologic este Filaria oculi humani, cunoscută și sub numele de Filaria lacrymalis sau Filaria Loa-loa
- Eozinofilia pulmonară tropicală sau sindromul Weingarten, etiologia nu se cunoaște cu exactitate, cele mai implicate filarii ar fi Wuchereria bancrofi și Brugia malayi
- Streptocerciaza, agent etiologic Mansonella streptocerca
- Dirofilarioza pulmonară, agent etiologic Dirofilaria immitis
- Dirofilarioza subcutanată, determinată de filarii din subgenul Nochtiella

c) Zoononematodoze rare – cunoscute și sub numele de nematodozoonoze, sunt determinate de paraziți naturali ai unor animale (sălbatice sau domestice), care în stadiul de vierme adult accidental pot infecta și omul. [18]

- Capilarioza intestinală, parazitoză intestinală cu evoluție severă determinată de Capillaria philippinensis
- Lagochilascariaza, agent etiologic Lagochilascaris minor, caracterizată clinic prin tumori subcutanate și angine recurente
- Infecțiile determinate de Physaloptera caucasica, care pot evolua cu semne de suferință gastrică și esofagiană
- Thelaziaze, infecții oculare determinate de specii de Thelazia callipaeda, T. californiensis, T. habronema, T. rhodesi
- Acanthocefaloza, determinată de paraziți din genul Acanthocephala ce evoluează cu manifestări digestive
- Trichostrongiloza, determinată de paraziți din genul Trichostrongylus și caracterizată prin prezența unor tulburări digestive și anemie
- Capilarioza hepatică, determinată de parazitul Capillaria hepatica
- Angiostrongiliaza abdominală, determinată de Angiostrongylus costaricensis, care evoluează cu manifestări de gastroenterită și eozinofilie periferică

• Esofagostomoza, boală parazitară rară la om, care evoluează cu manifestări digestive, determinată de nematode ce aparțin genului Oesophagostomum

• Singamoza umană, agent etiologic nematode din genul Syngamus

• Gastroenterita eozinofilică, determinată de Ancylostoma caninum

• Thominxinoza, denumită și capilarioză a aparatului respirator, este determinată de Thominx aerophila, numit și Capillaria aerophila

d) Sindroame de larva migrans – determinate prin migrarea și persistența larvelor unor helminți, paraziți naturali ai animalelor, la nivelul diverselor organe și țesuturi, unde pot supraviețui, dar nu pot ajunge la stadiul de vierme adult, realizând clinic 2 sindroame [18,20]:

• *Larva migrans cutanată* – cunoscută și sub numele de dermatită liniară, cu aspect de erupție serpiginoasă, pruriginoasă, tranzitorie, care poate fi provocată prin infestarea cu larvele unor nematode aparținând genurilor Ancylostoma, Strongyloides, Trematoda, realizând pe plan clinic:

- ♦ Larva migrans cutanată anchilostomiană – determinată de larvele unor specii din genul Ancylostoma (A. braziliensis, A. caninum, A. ceylanicum)
- ♦ Dermatita rampantă cu anghilule – determinată de larvele Strongyloides fulleborni și papillosus
- ♦ Dermatita înotătorilor – determinată de formele larvare ale unor viermi din clasa Trematoda

• *Larva migrans viscerală* – care poate evolua cu sindrom infecțios, hepatomegalie, eozinofilie, hipergamaglobulinemie, alături de alte semne de suferință din partea organelor și țesuturilor afectate. Agenții etiologici mai frecvent implicați: Toxocara canis, Toxocara cati, Gnathostomum spp., Angiostrongylus cantonensis, Anisakidae spp., Baylisascaris procyonis. Din această categorie fac parte:

- ♦ Toxocaroza – determinată prin infestarea accidentală cu larve de ascarid din genul Toxocara (Toxocara canis, T. cati, T. leonina) și mult mai rar de Ascaris suum, Ascaris equorum, Neoascaris vitulorum
- ♦ Anisakiaza – boală parazitară cu manifestări digestive, determinată de formele larvare ale unor nematode care aparțin familiei Anisakidae
- ♦ Larva migrans viscerală cu Baylisascaris procyonis – parazitoză care poate evolua cu manifestări de meningoencefalomielită eozinofilică, determinată de formele larvare ale unor specii de Baylisascaris, în special B. procyonis
- ♦ Angiostrongiloza – numită și meningita cu eozinofile, determinată de larvele de Angiostrongylus cantonensis
- ♦ Larva migrans viscerală anchilostomiană – produsă de larve de Ancylostoma ceylanicum

- Gnatostomiaza – determinată de formele larvare ale unor specii din genul Gnathostomum, și anume G. spinigerum.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Junie Monica, Sasca C.I., Noțiuni generale privind parazitozele. În Infecții parazitare umane. Edit. Dacia, 1997, p. 13-27.
2. Rădulescu Simona, Paraziții și relațiile lor cu gazda. În Parazitologie medicală. Edit. All Educațional, 2000, p. 1-8.
3. Luca Mariana, Parazitologie generală. În Parazitologie și micologie medicală. Edit. Medicală, 1997, p. 9-25.
4. Nicoară E., Crișan A., Drăgulescu A., Mecanisme imune în infecții. În Imunopatologie. 2003, Curs UMF Timișoara, p. 81-85.
5. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., Immunity to microbes. In Cellular and molecular immunology, 6th ed. Elsevier, 2007, p. 351-373.
6. Ravdin J.I., Petri A.W., Introduction to Protozoal Diseases. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3409-3410.
7. Zanc V., Protozooze. În Parazitologie clinică - Protozooze. Edit. Sincron, 2001, p, 103-179, 10-99, 293-506, 283-291.
8. Lynne S. Garcia, Protozoa: Intestinal and Urogenital Amebae, Flagellates and Ciliates. In Cohen J., Powderly W.G., Berkley S.F., Infectious Diseases, 2nd ed. Mosby, 2004, p. 2413-2425.
9. Weber R., Protozoa: Intestinal Coccidia and Microsporidia. In Cohen J., Powderly W.G., Berkley S.F., Infectious Diseases, 2nd ed. Mosby, 2004, p. 2426-2434.
10. Maguire J.H., Introduction to Helmintith Infections. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3573-3575.
11. King C., Failer J.K., Cestodes (Tapeworms). In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3607-3616.
12. Zanc V., Cestodoze. Trematodoze. În Parazitologie clinică - Protozooze. Edit. Sincron, 2001, p, 10-179, 187-351.
13. Baily G., Cestode and Trematode. In Cohen J., Powderly W.G., Berkley S.F. (eds.), Infectious Diseases, 2nd ed. Mosby, 2004, p. 1597-1601.
14. Maguire J. H., Trematodes (Schistosomes and Other Flukes). In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p 3595-3605.
15. Mahmoud A.A.F., Schistosomiasis. In Cohen J., Powderly W.G., Berkley S.F. (eds.), Infectious Diseases, 2nd ed. Mosby, 2004, p. 1593-1597.
16. Maguire J.H., Intestinal Nematodes (Roundworms). In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3577-3586.
17. Kazura J.W., Tissue Nematodes, Including Trichinellosis, Dracunculiasis, and the Filariases. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3587-3594.
18. Zanc V., Nematodoze. Sindroame de larva migrans. În Parazitologie clinică – Protozooze. Edit. Sincron, 2001, p, 7-107, 130-302, 303-358, 360-424.
19. Ottesen E.A., Filariasis. In Cohen J., Powderly W.G., Berkley S.F., Infectious Diseases, 2th ed. Mosby, 2004, p. 1607-1613.
20. Nash T.E., Visceral Larva Migrans and Other Unusual Helminth Infections. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 3617-3624.

3

APĂRAREA ANTIINFECȚIOASĂ

Simona Alexandra Iacob, Diana Gabriela Iacob

Apărarea antiinfecțioasă este asigurată de *sistemul imun* și de barierele naturale (tegumente, mucoase).

Sistemul imun are la bază componente *celulare* și *umorale.* El cuprinde totalitatea țesuturilor, celulelor și moleculelor care coordonează reacțiile de apărare antiinfecțioasă. [1]. Deși răspunsul imun trebuie înțeles ca o funcție de apărare unitară și complexă, se pot distinge 2 tipuri de imunitate care intervin diferit în apărarea antiinfecțioasă, și anume: imunitatea „naturală" *(„innate immunity")* și imunitatea câștigată sau adaptativă *(„adaptative immunity").*

Imunitatea naturală este asigurată prin bariere anatomice de apărare (epiteliile de protecție), componente celulare (polimorfonucleare – PMN, macrofage, celulele NK) și componente umorale (sistemul complement, citokine, peptide antimicrobiene). Imunitatea naturală este comună organismelor multicelulare, apare ca răspuns primar față de agenții infecțioși, imediat și neselectiv. Reacțiile imunității naturale conduc la recunoașterea și eliminarea microbilor, datorită diferențelor structurale ale acestora față de celulele proprii, la recunoașterea și eliminarea celulele proprii care au fost modificate sau lizate de microbi și la activarea răspunsului imunitar adaptativ, prin celulele „prezentatoare de antigen".

Mecanismul de recunoaștere a microbilor în acest tip de imunitate este nespecific, având la bază pattern-ul molecular specific microbian (PAMP – *„pathogen associated molecular pattern").* Fixarea moleculelor aparținând speciilor patogene se face pe receptori specifici ai imunității naturale care recunosc pattern-ul microbian, cunoscuți ca „pattern recognition receptors (PRR). Acești receptori sunt [2,3]:

a) Familiile „Toll-like receptori" (TLR) care sunt implicați în: recunoașterea acizilor nucleici virali (la nivelul TLR-3, TLR-7, TLR-8), lipopolizaharidului (LPS) cunoscut ca endotoxină (la nivelul TLR-4), fla-

gelilor. O parte dintre acești receptori sunt intracelulari, alții sunt de suprafață. Receptorii TLR activează factori de transcripție, ca factorul nuclear kB (NF-kB) care promovează eliberarea de citokine și inițiază răspunsul adaptativ.

b) Diverși receptori de suprafață care recunosc proteine bacteriene sau sunt implicați în fagocitoză.

c) Receptori citoplasmatici care recunosc ADN sau ARN intracitoplasmatic, importanți în imunitatea antivirală.

Unii receptori, prin asociere cu complexul multiproteic „inflammasome", generează producerea de interleukină 1, care induce reacții inflamatorii.

În același timp, imunitatea naturală generează semnale (molecule), care, împreună cu moleculele străine (antigene), activează mai departe imunitatea câștigată.

Imunitatea adaptativă (câștigată) este asigurată atât de componente celulare (numeroase clase de limfocite T și B), cât și de componente umorale (anticorpii). Corespunzător acestor componente, există 2 tipuri de imunitate adaptativă:

– imunitatea umorală, mediată de anticorpii produși de limfocitele B;
– imunitatea mediată celular de limfocitele T.

Anticorpii neutralizează microbii extracelulari, dar și toxinele, iar limfocitele T inactivează microbii intracelulari. Imunitatea câștigată este caracterizată prin reacții mai lente, care apar după un contact prealabil cu un anumit antigen și numai față de acesta. Imunitatea câștigată este specifică (recunoaște antigene distincte), variată (recunoaște un număr extrem de mare de antigene vechi sau noi), repetabilă, întărită prin expuneri repetate față de același antigen, și nonreactivă față de antigenele proprii.

În cele de mai jos descriem principalele componente ale apărării antiinfecțioase, respectiv imunitatea nativă (barierele anatomice, mediatorii umorali, procesul de fagocitoză) și imunitatea adaptativă (clasele de limfocite cu rol specific și de anticorpi).

IMUNITATEA NATIVĂ (ÎNNĂSCUTĂ)

Imunitatea nativă cuprinde mecanisme de apărare nespecifice față de un agent infecțios sau orice altă structură care este identificată ca non-self. Reprezintă prima linie de apărare față de agresiunea microbiană sau nonmicrobiană.

1. Barierele anatomice de apărare (tegumentul și mucoasele)

Primul contact cu agenții infecțioși se realizează la nivelul structurilor anatomice de suprafață, tegumentul și mucoasele, care sunt barierele naturale de protecție ale organismului. Aceste bariere reprezintă un filtru antimicrobian extrem de eficient și selectiv prin rezistența mecanică, biologică, chimică sau imunologică față de agenții infecțioși din mediu, cu care sunt permanent în contact. Leziunile produse la acest nivel reprezintă porți de intrare importante, permițând invazia microorganismelor din mediu.

Rolul de barieră de protecție este asigurat de: structura anatomică specifică, secrețiile locale microbicide, activitatea florei microbiene locale (flora comensală, care inhibă flora patogenă).

a) **Structura tegumentului și a mucoaselor** este bine adaptată rolului de apărare mecanică. La nivelul tegumentelor rezistența anatomică este datorată celulelor epiteliale tegumentare, celule legate prin joncțiuni strânse, care se divid rapid și se descuamează periodic odată cu germenii fixați la nivelul lor. Celulele epiteliale ciliate creează prin mișcarea cililor un flux retrograd continuu, de eliminare a germenilor. În plus, la nivelul epiteliilor există o rețea limfatică locală, formată din limfocite intraepiteliale (limfocite T $\gamma\delta$), abundente în mucoasa intestinală și genitală. Aceste limfocite pot fi activate cu ușurință, în mod nespecific, intervenind în câteva ore în clearance-ul patogenilor de suprafață, în inflamația și homeostazia tisulară. De asemenea, temperatura constantă de la acest nivel – de 37° – nu este convenabilă colonizării cu germeni patogeni.

b) **Secrețiile locale:** lacrimile, secreția salivară, secrețiile respiratorii (nazală și bronșică), secrețiile digestive (gastrică și intestinală), precum și secrețiile genitale conțin numeroși factori microbicizi, reprezentați de: pH acid, mucus (care atrage și imobilizează germenii), IgA secretorii (previn fixarea germenilor), peptide antimicrobiene (defensine, cathelicidina), microbicide și imunomodulatori, lizozimul (bactericid), lactoferina și transferina (leagă fierul necesar metabolismului bacterian) sau lactoperoxidaza, care generează radicali toxici.

c) **Flora microbiană comensală** intervine prin produși metabolici antibacterieni eliberați local, prin consumul substanțelor nutritive în competiție cu flora patogenă, prin stimularea nespecifică a sistemului imun și prin aderența proprie la epiteliu, prin care ocupă receptori celulari importanți.

Un exemplu cunoscut este flora comensală intestinală, care exercită un rol de antagonism microbian local în fața numărului imens de bacterii care pătrund zilnic prin tubul digestiv.

Se consideră că aproximativ 100 de trilioane de bacterii asigură protecția externă și internă a tegumentului și a endoteliilor, reprezentând un obstacol major în colonizarea sau pătrunderea agenților infecțioși. [4]

2. Mediatorii umorali

Reacțiile de apărare umorale ale imunității înnăscute sunt reacții nespecifice în raport cu sistemul antigenic.

Acestea sunt mediate de sistemul complement, citoxinele și peptidele antimicrobiene.

a) **Sistemul complement**

Sistemul complement este reprezentat de un grup de 30 de proteine prezente în ser, sintetizate în majoritate de ficat și eliberate în circulație în forma inactivă. Sistemul complement funcționează în cascadă (produsul unei reacții catalizează următoarea reacție), astfel încât răspunsul final la un stimul activator este mult amplificat și foarte rapid. Activarea sistemului complement este reglată de factori plasmatici inhibitori. Componenta centrală a complementului este proteina plasmatică C3. Pentru a intra în acțiune această proteină trebuie activată. Activarea complementului conduce la liza bacteriană și are efect chimiotactic. Există 3 căi de activare ale sistemului complement:

- **calea clasică** – este activată odată cu formarea complexelor imune antigen-anticorp (aparține imunității câștigate);
- **calea alternativă** – este activată odată cu fixarea unor proteine ale complementului pe suprafața microbilor (aparține imunității înnăscute); un rol deosebit îl joacă endotoxinele și polizaharidele bacteriene;
- **calea lectinelor** – este activată atunci când o proteină specială (mannose-binding lectin) se leagă pe suprafața receptorilor glicoproteici de la nivelul microbilor. Se produce în absența anticorpilor (aparține deci tot imunității înnăscute).

Componenta C3, odată activată, este clivată în C3b, un fragment care se poate atașa de microbi și care, împreună cu celelalte componente ale complementului, contribuie la opsonizare, chemotactism (exemplu, componentele C3a, C4a și C5a), permeabilizarea membranei microbiene (componenta C9) și în final liza microbilor. Componentele sistemului acționează sinergic cu celulele fagocitare pentru a produce răspunsul inflamator acut. Răspunsul inflamator reprezintă o modalitate eficientă de eliminare a agentului infecțios. Este caracterizat prin modificări clinice („rubor, tumor, dolor, calor") care exprimă procesul de dilatație capilară, exsudare a plasmei și acumulări de PMN la locul infecției, dar și de o serie de modificări biologice (creșterea proteinelor de fază acută).

b) **Citokinele**

Citokinele sunt peptide, proteine sau glicoproteine, care reglează răspunsul imun și intervin în procesul inflamator acut sau cronic.

Citokinele reprezintă factori de comunicare intercelulară și de imunomodulare importanți în apărarea antiinfecțioasă. Secreția citokinelor este stimulată prin intermediul unor receptori celulari specifici, fiind

declanșată de aderența germenilor sau a produșilor acestora pe suprafața celulelor, de eliberarea de complement, de eliberarea proteinelor de stres din celulele alterate sau de fagocitoză. Citokinele sunt secretate în special de celulele endoteliale și de mononucleare (limfocit T, macrofag, monocit). O celulă poate produce mai multe tipuri de citokine și fiecare citokină eliberată poate influența mai multe activități celulare, ducând de obicei la un răspuns amplificat. Clasele de citokine includ interferonii, interleukinele, factorii stimulatori leucocitari (colony-stimulating factors – CSFs), anticorpii monoclonali ș.a. [Tabelul I]

TABELUL I Principalele citokine și funcțiile acestora [6]

CITOKINE	FUNCȚII
IL-1	Activarea LT, activarea celulelor endoteliale (inflamație), febră, sinteza proteinelor de fază acută, diferențierea limfocitelor Th17
IL-2	Activare pluricelulară: LT, LB etc.
IL-4	Producție IgE
IL-5	Proliferare și secreție de LB, factor de creștere eozinofile
IL-6	Producție anticorpi, sinteza proteinelor de fază acută, diferențierea limfocitelor Th17
IL-10	Inhibiția IL-12, reducerea moleculelor MHC II (efect imunosupresor)
IL-12	Răspuns Th1, producție IL-2 și IFN-γ, activarea celulelor NK, diferențierea limfocitelor Th17 (efect proinflamator)
Interferon α	Apărare antivirală, activarea celulelor NK, creșterea expresiei MHC I
Interferon β	Apărare antivirală, efect antiproliferativ, imunosupresor
Interferon γ	Apărare antivirală, activare macrofage, creșterea expresiei MHC II
TNF-α	Activarea celulelor endoteliale (inflamație), activarea neutrofilelor, febră, sinteza proteinelor de fază acută, catabolism, apoptoză
TGF-β	Inducția $CD4T_{reg}$ (imunosupresive) și Th17 (proinflamatorii) în funcție de context, inhibiția și apoptoza LB, a macrofagelor și citokinelor proinflamatorii
G-CSF	Factori de creștere linia mieloidă (granulocite și celule stem)
GM-CSF	Factori de creștere PMN și monocite

* MHC = complex major de histocompatibilitate. LB = limfocit B, LT = limfocit T, TGF = transforming growth factor, G-CSF = granulocite colony-stimulating factor, GM-CSF = granulocite macrophage colony stimulating factor.

Eliberarea citokinelor după stimularea antigenică poate fi prezentată simplificat astfel:

1. Antigenul este procesat de mononuclearul fagocit, apoi legat de proteine ale complexului major de histocompatibilitate de tip II (MHC II) și exprimat sub această formă pe suprafața celulară.

2. Limfocitele T helper (LTh) sau alte celule cu compatibilitate în sistemul MHC II recunosc antigenul astfel prezentat și produc citokine care influențează ulterior alte celule ce prezintă receptori complementari. După tipul de citokine eliberate, limfocitele Th se divid în 2 tipuri:

– limfocite Th1, care produc interleukină 2 (IL-2) și interferon (IFN) activând astfel macrofagul în reacțiile de inflamație cronică;

– limfocite Th2, care produc IL-4, IL-5, IL-6, stimulând astfel LB pentru producerea de anticorpi.

Există peste 150 de citokine care induc reacții sistemice extrem de variate, în funcție de organul influențat, și anume:

- Hipotalamus: citokinele intervin direct la nivel hipotalamic pentru a crește sinteza de prostaglandine și a induce febră.
- Hipofiză: sinteză de ACTH, eliberare de endorfine.
- SNC: sinteză de endorfine, neurotransmițători, somnolență.
- SN vegetativ: sinteză de neurotransmițători.
- Fibroblaste: sinteză de colagen.
- Ficat: sinteză de proteine de fază acută.
- Mușchi: induc proteoliză.
- Măduvă osoasă: stimulează linia mieloidă, în principal diferențierea PMN.

Citokinele promovează proliferarea LT, a LB, hematopoieza, răspunsul inflamator acut și mențin (modulează) echilibrul permanent între activarea și supresia răspunsului imun.

Patologia legată de disfuncții în eliberarea de citokine este în mare parte necunoscută. Se știe însă că eliberarea necontrolată de citokine poate induce șoc septic în infecțiile cu bacili Gram negativi, iar modificarea echilibrului între diverse citokine poate induce un răspuns inflamator cronic nespecific, stimulând astfel răspunsul autoimun. În ciuda unor reacții adverse importante, unele citokine sunt utilizate în scop terapeutic (IFN-α în tratamentul hepatitelor și al sarcomului Kaposi, IL-2 în tratamentul unor forme de cancer sau CSFs în leucopenii secundare).

c) **Peptidele antimicrobiene**

Peptidele antimicrobiene sunt peptide constituite din lanțuri scurte de 10-50 de aminoacizi, eliberate la nivelul cavității orale, al tractului gastrointestinal, respirator și genital, precum și la nivelul tegumentelor, sau la nivelul orcărui factor inflamator. [7]. Sunt produse de celulele epiteliale sau endoteliale, dar și de celule imune, în special macrofage și PMN. Au acțiune antimicrobiană directă și bactericidă asupra membranelor celulare microbiene, dar pot exercita și activități imunomodulatorii la nivel celular, intervenind în sinteza proteică, diviziunea celulară, expresia proteazelor intracelulare, sinteza peptidoglicanului, neutralizarea LPS și chiar

structura genomului bacterian. Peptidele antimicrobiene influențează, de asemenea, răspunsul imun nativ prin stimularea chemotaxisului, prin producerea de citokine proinflamatorii, dar au efecte imunosupresorii asupra receptorilor TLR.

Acțiunea antimicrobiană are un spectru larg și include virusuri, bacterii Gram pozitive sau negative și fungi. Există peste 2 000 de peptide antimicrobiene, dintre care, la om sunt mai bine cunoscute defensinele și cathelicidina umană LL37. Datorită mecanismelor multiple, asociate, prin care acționează, cât și a acțiunii pe membrana celulară, peptidele antimicrobiene nu induc rezistență și sunt considerate posibile opțiuni terapeutice în viitor în terapia antimicrobiană.

3. Fagocitoza și mediatorii celulari ai imunității native

Fagocitoza este procesul celular prin care sunt ingerate și lizate particulele străine introduse într-o veziculă intracelulară specifică (fagozom). Fagocitoza poate elimina atât microorganisme, cât și alte particule străine sau resturi celulare. Ea contribuie în același timp și la procesele de acumulare intracelulară ale unor substanțe nutritive.

Sunt 2 tipuri de celule care realizează fagocitoza microorganismelor:

– *Polimorfonuclearele granulocite* (PMN), care realizează apărarea împotriva bacteriilor piogene. Iau naștere în măduvă, după care trec în circulația sistemică.

PMN sunt atrase în focarul infecțios printr-un proces de chimiotactism, care presupune: marginația (respectiv agregarea și aderența PMN la peretele vascular) și traversarea peretelui vascular de către PMN. Chimiotactismul se declanșează datorită agentului infecțios care eliberează substanțe chimice cu acțiune directă sau datorită imunității umorale nespecifice (sistemul complement, mediatori eliberați de macrofage și de mastocite).

– *Mononuclearele (MN) macrofage,* care realizează apărarea împotriva microorganismelor intracelulare. Iau naștere în măduva osoasă, trec apoi în sânge ca monocite circulante, răspândindu-se la nivelul țesuturilor, unde constituie macrofagele tisulare, și anume: în plămân (macrofagele alveolare), în ficat (celulele Kupffer), la nivelul ganglionilor limfatici și splină (macrofagele din sinusoide), în creier (microglia), în rinichi (celulele mezangiale), în os (osteoclaste), în piele (celulele Langerhans).

Fagocitoza parcurge următoarele etape: atașarea microorganismului străin la celula fagocitară într-un mod nespecific; emiterea de pseudopode care înconjoară microorganismul formându-se fagozomul; fuziunea fagozomului cu lizozomul formându-se fagolizozomul, care eliberează enzime litice; distrugerea microorganismului și eliminarea produșilor de liză.

Fagocitoza este un proces cu consum important de oxigen și eliberare de radicali hidroxil, superoxid sau peroxid de hidrogen, fiind asociată cu glicoliza, eliberarea de acid lactic și scăderea pH.

Nu toți agenții infecțioși pot fi eliminați prin fagocitoză sau intervenția factorilor umorali nespecifici (complement, citokine) și în majoritatea cazurilor este necesară intervenția imunității adaptative specifice.

IMUNITATEA ADAPTATIVĂ (CÂȘTIGATĂ)

Imunitatea adaptativă acționează prin două tipuri de celule specializate: limfocitele B și T. Acestea sunt derivate din celule stem hematopoietice, multipotente, produse în măduvă sau timus. Aceste celule lansate în circulație sunt inactive și necesită activare, devenind astfel celule mature cu funcții bine stabilite.

1. Limfocitele ca mediatori celulari ai imunității adaptative

Reacțiile de apărare celulară sunt pregătite în țesutul limfoid. Organele limfoide primare (timusul și măduva osoasă) produc limfocite T (LT) și limfocite B (LB) care populează ulterior organele limfoide secundare (ganglionii limfatici, splina, țesutul limfoid asociat mucoaselor). Există mai multe populații de limfocite care sunt specializate pentru funcții diferite. [Tabelul II]. În momentul în care se diferențiază în populații diferite, limfocitele câștigă pe suprafață molecule specifice, care sunt markeri de suprafață (receptori). Aceste molecule pot fi: receptori pentru antigene (exemplu, receptori TCR – „T cell receptors", BCR – „B cell receptors"), receptori pentru complement și pentru citokine, alte molecule de suprafață (denumite prin simbolul CD – CD4, CD8 etc.), molecule MHC (major histocompatibility complex class) I sau II, dar și alți markeri. Moleculele MHC sunt receptori de suprafață pentru celulele prezentatoare de antigene (macrofage, celule dendritice). Limfocitele T mature declanșează răspunsul imun numai după ce recunosc antigenele străine cuplate cu molecule MHC.

Fiecare LB exprimă pe suprafață un singur tip de receptor și fiecare LT are, de asemenea, un aranjament de receptori unic. Când un anumit agent infecțios pătrunde în corp, componenta antigenică se combină numai cu limfocitele care au pe suprafață receptori complementari. Celulele care leagă antigenul sunt activate (celule efectorii), iar clona respectivă proliferează sub influența unor factori de creștere (citokine), astfel:

– în cazul LB, acestea devin celule plasmatice care sintetizează anticorpi;

– în cazul LT, se selectează clone cu potențial divers, reglator sau citotoxic [Tabelul II]; LT prezintă numeroase subtipuri care îndeplinesc funcții distincte, unele doar parțial cunoscute.

TABELUL II Subpopulații de limfocite și funcțiile principale ale acestora

TIPUL DE LIMFOCITE	SUBTIPURI PRINCIPALE	FUNCȚIA
Limfocite T helper (Th) – reglează alte celule imune; – exprimă markeri CD4, CD3, CD45 și receptori TCR; – recunosc peptide legate de molecule MHC clasa II; – reprezintă 46% (15-67%) din totalul limfocitelor	Th17	răspuns inflamator; eliminarea patogenilor extracelulari; rol în leziunile autoimune
	Th1	răspunsul imun celular împotriva germenilor intracelulari; stimulează fagocitoza
	Th2	răspunsul imun umoral împotriva germenilor extracelulari; intervin în răspunsul alergic
	T_{reg} (T reglatoare sau supresoare)	scad răspunsul imun; mențin toleranța față de structurile proprii
Limfocite T citotoxice (CTL) – exprimă markeri CD8, CD3, CD45 și receptori TCR; – recunosc peptide legate de molecule MHC clasa I; – reprezintă 20% (13-32%) din totalul limfocitelor		liza celulelor infectate cu patogeni sau a celulelor tumorale și disfuncționale
Limfocite T γδ – exprimă receptor TCR; – reprezintă 2% din totalul limfocitelor		intervin în imunoreglare și citotoxicitate
Limfocite de tip „natural killer" (NK) – exprimă markeri CD16, CD56 și frecvent CD8; – reprezintă 7% (2-13%) din totalul limfocitelor		elimină celulele tumorale și infectate cu virusuri; favorizează apoptoza, prin care virusul este distrus intracelular
Limfocite B – exprimă markeri CD45, CD19/20 și receptori BCR care se leagă specific de antigene; – reprezintă 25% (18-47%) din totalul limfocitelor		produc anticorpi specifici

O fracțiune din LT și LB nu suferă aceste transformări și rămân celule cu memorie.

2. Anticorpii ca mediatori umorali ai imunității adaptative

Anticorpii sunt glicoproteine denumite imunoglobuline (Ig) datorită rolului imunitar major. Anticorpii sunt sintetizați de LB transformate în plasmocit în urma stimulării antigenice. Majoritatea antigenelor stimulează LB prin intermediul LT helper, dar există unele antigene care nu necesită această intervenție.

• *Semnificația anticorpilor*. Există 5 tipuri de anticorpi cu proprietăți biologice diferite [6]:

- IgM: sunt stimulate tranzitor în infecția acută. Apar precoce și în concentrații crescute după prima stimulare antigenică și uneori în concentrații mici după stimulări repetate. Reprezintă prima Ig exprimată de fetus. Determinarea concentrației de IgM în ser este utilizată în diagnosticul infecțiilor acute la adult, dar și la făt. În mod normal, concentrația serică este între 0,5-2 mg/l.
- IgG: sunt stimulate treptat, după un interval de la infecția acută, fiind caracteristice răspunsului imun secundar. Titrul seric al IgG crește moderat în reactivarea infecțiilor și rămâne crescut în infecțiile cronice, putând fi utilizat în diagnosticul acestora. Există 4 subclase IgG cu afinitate diferită față de celulele fagocitare (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). În mod normal, concentrația serică este între 8-16 mg/l.
- IgA: sunt stimulate în secrețiile de la nivelul mucoaselor bucală, digestivă, respiratorie sau urogenitală; intervin în apărarea locală. În mod normal concentrația serică este între 1,5-4 mg/l.
- IgE: inițiază inflamația și reacțiile alergice; sunt stimulate în infecții parazitare și în complicațiile alergice. În mod normal, concentrația serică este <3 μg/l.
- IgD: rol incert, probabil în activarea limfocitelor B. În mod normal, concentrația serică este <0,5 mg/l.

• *Funcțiile anticorpilor*. Anticorpii posedă un situs de recunoaștere complementar cu antigenele străine și cu alte situsuri implicate în activarea complementului pe calea clasică sau în inducerea fagocitozei. Ca urmare, fixarea antigenului microbian pe suprafața anticorpilor specifici activează complementul și promovează fagocitoza. Alte funcții: opsonizează bacteriile ce se multiplică extracelular, funcție antitoxică, funcție bactericidă (exemplu, asupra neisseriilor), funcție citotoxică (neutralizează virusurile).

DEFICIENȚE ALE APĂRĂRII ANTIINFECȚIOASE

Deficiențele în apărarea antiinfecțioasă predispun la infecții recurente, complicate, severe, diseminate, cu germeni rezistenți la tratament sau oportuniști. Se clasifică în:

- imunodeficiențe primare (congenitale);
- imunodeficiențe secundare (câștigate).

IMUNODEFICIENȚE PRIMARE ȘI IMPLICAȚIILE LOR ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Imunodeficiențele primare sunt induse genetic și asociază de obicei manifestări multiple (infecțioase, endocrine, diverse malformații etc.) în contextul unor sindroame complexe. [8]

Frecvența acestora este redusă, fiind în general X-linkate (60% apar la sexul masculin) sau autozomal recesive. Deficiențele congenitale pot induce predispoziție față de anumite infecții, după cum diverse infecții în timpul sarcinii pot conduce la deficiențe congenitale. Riscul acestor infecții este legat de evoluția rapidă și fatală încă de la vârste mici. Cele mai importante imunodeficiențe congenitale și infecțiile corelate sunt prezentate în tabelul III.

Diagnostic. Diagnosticul imunodeficiențelor primare se bazează pe:

– date anamnestice: infecții de la naștere cu caracter recurent, persistente, prezente și la rudele directe, lipsa imunizării după vaccinare sau după trecerea prin boală;

– date paraclinice: hemograma, formula leucocitară, imunograma, lipsa răspunsului în anticorpi după imunizare, teste de hipersensibilitate cutanată și răspunsul limfocitelor la mitogeni, fenotiparea LT și numărătoarea lor (flow cytometry), determinarea complementului și a fracțiunilor complementului;

– date clinice: asocierea altor malformații, sechele ale unor infecții anterioare.

Importanța diagnosticului de imunodeficiență primară. Diagnosticul precoce al imunodeficiențelor primare crește speranța de viață a acestor bolnavi prin:

– administrarea unui tratament de substituție adecvat (plasmă, Ig);

– aplicarea unei profilaxii corecte în funcție de gradul și tipul de imunodeficiență: antibiotice, antifungice, scheme de vaccinare (se contraindică vaccinurile cu virusuri vii);

– intervenția terapeutică rapidă, de obicei cu antibiotice de rezervă bactericide, adaptate tipului de imunodeficiență; la acești bolnavi izolarea germenului și antibiograma joacă un rol determinant în atitudinea terapeutică. Unele imunodeficiențe predispun la anumite infecții, așa cum se vede în tabelul III, ceea ce permite inițierea unui tratament empiric rapid.

TABELUL III Principalele imunodeficiențe congenitale și infecțiile corelate

CAUZA DIRECTĂ A ID	BOALA SAU SINDROMUL	GERMENII UZUALI	TIPUL INFECȚIILOR ASOCIATE	MANIFESTĂRI CLINICE ASOCIATE
Defecte anatomice	Sinusul dermal congenital	*Bacili Gram negativi*	Meningită recurentă	Manifestări specifice bolii, dar recurente de la naștere
	Malformații (renale etc.)	*Bacili Gram negativi*	Infecții recurente cu germeni rezistenți	
Defecte de LB (50-60% din ID primare)	Deficiența de IgA selectivă (cea mai frecventă ID primară). Hipogamaglobulinemii diferite	*S. pneumoniae. H. influenzae. G. lamblia (în deficiența de IgA)*	Infecții recurente în special respiratorii (otite, infecții sinopulmonare, pneumonii), asociate cu infecții digestive (giardiaza)	Alergii, manifestări autoimune
Defecte de LT (10-20%)	Sindromul DiGeorge. Sindromul limfoproliferativ X-linkat. Candidoza cronică mucocutanată	*Virusuri. Fungi (P. jirovecii). T. gondii. Mycobacterii*	Infecții persistente oportuniste, uneori severe	Manifestări endocrine, alte anomalii imune
Defect mixt LT și LB (20%)	Imunodeficiența severă combinată	*Virusuri. Fungi. S. aureus sau alți stafilococi*	Infecții mixte, cutanate, diaree, pneumonii	Manifestări endocrine. Dermatite. Risc de neoplazii
Defecte în fagocitoză sau chimiotaxis (5-10%)	Boala cronică granulomatoasă	*S. aureus sau alți stafilococi și streptococi. Bacili Gram negativi. Fungi (Candida, Aspergillus). Mycobacterii*	Abcese și episoade de celulită, predominant stafilococice	Reacții inflamatorii prelungite
	Deficiența de aderiune a leucocitelor. Sindromul Chédiak-Higashi			
Deficiențe de complement (diverse fracțiuni) (<2%)	Deficiențe în diverse fracțiuni de complement sau properdină. Angioedemul ereditar	*Infecții piogene, cu bacterii încapsulate: S. pneumoniae, H. influenzae. Infecții fulminante cu neisserii*	Infecții recurente respiratorii. Sepsis și meningite recurente. Uneori infecții fulminante	Manifestări autoimune asociate
Alte deficiențe imune <0,01%	Sindromul Job sau sindromul IgE (mutații în gena STAT3 care intervine în reglarea transcripției celulare)	*S. aureus, Candida sau fungi oportuniști*	Infecții recurente cutanate, dar și alte localizări (pneumonii etc.)	Multiple malformații

ID = imunodeficiență, LB = limfocit B, LT = limfocit T

IMUNODEFICIENȚE SECUNDARE ȘI IMPLICAȚIILE LOR ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Imunodeficiența de cauză fiziologică

Nou-născut și sugar

La nou-născut barierele anatomice sunt imperfecte; nu există o floră de colonizare protectivă la nivelul tegumentelor și mucoaselor, astfel încât acestea sunt ușor de depășit chiar de germeni comensali. În plus, ombilicul poate fi o poartă de intrare suplimentară pentru unele infecții (tetanosul nou-născutului, infecții de plagă). Imunodeficiența nou-născutului este complexă, fiind însă predominant umorală. Lipsesc anticorpii de tip IgM și IgA în primele luni, iar imunitatea față de unele boli este asigurată prin anticorpii IgG transmiși de la mamă. Dacă mama a avut imunitate protectivă față de unele boli (exemplu, varicelă), nou-născutul va fi protejat și el în primele 6 luni. În alte situații, protecția mamei nu este suficientă (exemplu, tusea convulsivă). În general însă, nivelul de IgG și complement este scăzut, fagocitoza este imperfectă, iar răspunsul la antigenele polizaharidice, în special, este deficitar. [9]

Particularități. În această perioadă se manifestă în special cauzele congenitale de ID. Celelalte imunodeficiențe descrise sunt tranzitorii. Totuși, acum există cea mai mare susceptibilitate față de infecții în raport cu alte vârste, cu probabilitate crescută pentru infecții sistemice (sepse, meningite). Riscul de sechele este de asemenea crescut (meningoencefalita sau poliomielita pot conduce la invalidități grave la această vârstă, infecția cu virusul hepatitic B – VHB, evoluează agresiv și se cronicizează etc.). Infecțiile la nou-născut sunt cel mai frecvent produse de bacili Gram negativi (Escherichia coli în special), streptococi de grup B, Listeria monocytogenes. La sugari se mențin aceleași trăsături, dar pot să apară în plus infecții cu germeni de spital (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa), fungi (Candida) și unele virusuri (virusul sincițial respirator, herpesvirusuri). Chiar și pentru un sugar aparent sănătos aceste infecții se pot dezvolta invaziv, cu determinări secundare (cerebrale) și insuficiențe de organ (exemplu, Herpes neonatorum).

Sarcină

Activitatea cheie a sistemului imun o reprezintă recunoașterea structurilor proprii față de cele străine. Mecanismul prin care este protejat fetusul uman față de sistemul imun al mamei este încă neînțeles, dar în mod sigur legat de toleranța imună care se dezvoltă la mamă pe parcursul sarcinii. În acest timp, vor intra în joc mecanisme de supresie imună, locale, la nivel de uter, dar și generale, în special la nivelul imunității celulare. Ca urmare,

în această perioadă este scăzută rezistența față de infecțiile virale, mai ales față de virusurile persistente, care se pot reactiva (herpesvirusuri, HIV) sau față de bacteriile intracelulare (Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes). Infecțiile cu unele microorganisme pot fi severe (exemplu, meningoencefalita cu L. monocytogenes, hepatita acută cu virus hepatitic E).

Cu toate acestea, în sarcină, activarea unor infecții latente este rară și, dacă se manifestă, impune cercetarea și a altor cauze de imunodeficiență.

Persoane în vârstă

Deși există un declin al sistemului imun odată cu vârsta, relația între imunodeficiență și infecții rămâne secundară; imunodeficiența pare a fi în schimb pricipala cauză care permite dezvoltarea neoplaziilor (teoria „immune surveillance". [10]). Modificările principale se produc la nivelul imunității celulare și sunt legate de scăderea limfocitelor (disfuncții în special la nivelul limfocitelor T citotoxice) și a procesului de apoptoză. [11]. Apar reactivări ale virusurilor latente (VZV), ale M. tuberculosis, dar și un răspuns în anticorpi limitat față de unele vaccinuri (exemplu, vaccinul anti-influenza). Un aspect important la bătrâni îl reprezintă nutriția deficitară a țesuturilor și diminuarea proceselor de cicatrizare, care reduc rezistența la nivelul barierelor anatomice, favorizând leziunile cutanate, inclusiv escarele, porți de intrare redutabile la această vârstă. Răspunsul clinic este slab, pacienții fiind deseori asimptomatici; răspunsul inflamator este redus, de asemenea.

Imunodeficiențe de cauză iatrogenă

Corticoterapia

Celulele imune au receptori pentru glucocorticoizi, putând fi astfel direct influențate de aceștia. Tratamentul cu glucocorticoizi acționează asupra principalilor mediatori ai răspunsului inflamator: scad citokinele proinflamatorii, induc limfopenie și inhibă chemotaxisul. [12]. Efectele amintite induc un risc proinfecțios mediu. Riscul este dependent de doză și durata corticoterapiei, exprimat în special la nivelul imunității celulare. Infecțiile asociate corticoterapiei sunt produse deseori de germeni oportuniști: bacterii (Legionella pneumophila, specii de Salmonella, de mycobacterii, L. monocytogenes), fungi (Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Pneumocistis jirovecii etc.), protozoare (Toxoplasma gondii), virusuri (Herpes simplex, virusul Epstein-Barr, cytomegalovirusul – CMV, virusul varicelozosterian – VZV, virusul gripal).

Chimioterapia citostatică și radioterapia

Citostaticele acționează asupra celulelor care se divid rapid, atacând pe lângă celulele neoplazice și celulele medulare (mielosupresie) sau celule ale mucoasei digestive (deosebit de vulnerabile). Radioterapia induce în plus leziuni ale tegumentelor. Efectul acestor tratamente este rapid, puternic și de durată. Defectul imun principal care apare în cursul acestor tratamente este neutropenia severă (<500 neutrofile/mm^3) până la agranulocitoză, la care se asociază leziuni ale barierei intestinale (mucozita) sau leziuni tegumentare. Infecțiile sunt cu oportuniști (fungi – Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis), bacterii, în special intestinale (enterobacterii, Pseudomonas, anaerobi) și germeni cutanați (stafilococi, streptococi).

Reactivările de H. simplex și VZV evoluează deseori agresiv și sunt de obicei legate de scăderea imunității celulare prin boala de bază (leucemie, limfom).

Tratamentele parenterale, cateterele venoase și urinare, intervențiile chirurgicale invazive (traheostomie, endoscopii)

Lezarea mucoaselor și a tegumentelor prin intervenții de mare sau mică chirurgie constituie porți de intrare pentru germenii aflați în contact cu aceste bariere. De asemenea, după 2 săptămâni de la inserția unui cateter venos apare un manșon de fibrină („slime") care protejează germenii de colonizare față de fagocitoză și de factorii umorali de apărare. Riscul este legat de durata menținerii cateterului sau de profilaxia efectuată. Eliminarea cateterului infectat este esențială. Infecțiile sunt legate de poarta de intrare: cutanată (streptococi sau stafilococi, corynebacterii), urinară sau intestinală (bacili Gram negativi, mai ales Enterobacteriaceae), mai rar fungi.

Transplantul

Medicina de transplant a luat avânt grație dezvoltării medicației imunosupresoare eficiente, care previne rejecția organului sau a țesutului transplantat, dar care creează un risc major pentru infecții acute sau reactivări de germeni latenți. Riscul față de infecții depinde de perioada de timp în raport cu realizarea transplantului (infecții precoce sau tardive), de tipul transplantului (exemplu, în transplantul de măduvă avem neutropenie severă și riscul legat de neutropenii), de comorbidități și de profilaxia efectuată. Imunodeficiența produsă în cazul transplantului este complexă, fiind legată de leziuni ale barierelor prin actul chirurgical și prin monitorizare (cateterisme etc.), de infecții de plagă și de imunodepresia celulară în lunile 2-6 sau depresia imunității umorale în lunile 4-6 post-transplant. Imunodeficiența indusă, severă, poate fi contracarată de pregătirea preoperatorie și profilaxia extinsă. Cu toate acestea, complexi-

tatea imunodeficienței permite orice tip de infecție, chiar în cazuri bine monitorizate (infecții cu bacterii rezistente, oportuniști, infecții posttransfuzionale, reactivări de virusuri latente, bacterii sau fungi).

Neoplaziile diverse și hemopatiile maligne

Între procesul neoplazic și imunitate relația este bilaterală. Imunodeficiența poate permite dezvoltarea unui proces malign care, odată dezvoltat, va acționa pentru a supresa sistemul imun. Imunitatea antitumorală are în centrul ei recunoașterea antigenelor tumorale cu ajutorul celulelor specializate (macrofage, celule dendritice) și a citokinelor specifice (IL-2, IL-12, IFN-γ). Unele subseturi de limfocite (CTL, NKT) au activitate tumoricidă directă, care poate fi alterată de diverși factori: genetici, eliberare de antigene protumorale, tratamente citotoxice, iradiere, virusuri care scad nivelul limfocitelor (HIV) etc. Odată dezvoltat procesul neoplazic, el însuși induce un defect imunitar în special la nivelul imunității celulare. Astfel, neoplaziile sistemului limfatic (limfoame, leucemia limfoblastică) induc în special defecte ale LT, creând riscul infecțiilor cu germeni intracelulari (Listeria monocytogenes, Salmonella, Nocardia, Legionella, Rhodococcus equi), diverse mycobacterii, fungi (Cryptococcus neoformans, Candida spp., Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Pneumocystis jirovecii, Aspergillus), protozoare (Toxoplasma gondii, specii de criptosporidii, microsporidii), virusuri (v. rujeolic, VZV, CMV, adenovirusul, v. sincițial respirator, herpesvirusul uman 6 – HHV6). În alte tipuri de leucemii sau în gamapatiile monoclonale apar defecte de LB care predispun la infecții rapid fatale cu germeni încapsulați (Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae). Neutropeniile care survin prin invazie medulară neoplazică se însoțesc de infecții diseminate, severe, cu germeni din flora intestinală (Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa), Staphylococcus aureus, fungi (Candida, Aspergillus). De cele mai multe ori, toate aceste infecții care evoluează pe fondul de imunodepresie neoplazică nu induc manifestări de tip inflamator (clinic, paraclinic sau radiologic) și sunt rapid fatale. Poarta de intrare ține de regulă de tractul urinar și genital.

Insuficiențele de organ

Insuficiența hepatică. Ficatul este un organ implicat major în imunitate. [13]. Prezența macrofagelor specifice (celule Kupffer), a limfocitelor (NK, NKT, LT și LB), eliberarea unui număr mare de mediatori (citokine, peptide antimicrobiene) și sinteza principalelor fracțiuni ale complementului fac din ficat un organ imunologic central. Ficatul este în același timp un filtru major între un număr mare de antigene care pătrund în organism prin tractul digestiv (vena portă) și restul sistemului imun. Imposibilitatea ficatului de a anihila lipopolizaharidele (endotoxine) aparținând bacililor enterici, scăderea sintezei proteice și neutropenia secundară hiper-

splenismului fac ca afecțiunile hepatice să reprezinte factori de risc în special pentru infecțiile cu poartă de intrare digestivă (bacteriemii frecvente cu bacili Gram negativi sau anaerobi).

Insuficiența renală. Predispune la imunodeficiență complexă prin scăderea imunității celulare, defecte de fagocitoză, chemotaxis, limfopenie. În plus, insuficiența renală poate să apară ca stadiu final al unor boli imunosupresive (diabet zaharat, infecție HIV, infecție cu virusuri hepatitice). La bolnavii hemodializați se adaugă compromiterea barierelor anatomice (prin puncții, șunturi) și apare riscul de infecții cu flora Gram pozitivă cutanată. Încărcarea cu fier în cazul acestor bolnavi crește riscul de infecții cu Listeria și Yersinia, zygomicete (care sunt dependente de fier ca factor de creștere), Klebsiella, Salmonella. Trebuie menționat faptul că insuficiența renală în sine reprezintă de cele mai multe ori evoluția finală a unor infecții repetate și netratate care se dezvoltă pe un teren cu factori favorizanți (glomerulonefrite, pielonefrite).

Bolile metabolice

Cea mai reprezentativă afecțiune metabolică care induce imunodeficiență este diabetul zaharat. Cu toate acestea, o lungă perioadă de timp sistemul imun nu pare a fi afectat. Ulterior însă, complicațiile proprii diabetului zaharat favorizează apariția infecțiilor (tulburările de troficitate favorizează infecțiile cutanate, vezica urinară neurogenă și glicozuria favorizează infecțiile urinare). De asemenea, a fost descris un număr mare de defecte imunitare la pacienții diabetici (diminuarea chemotaxisului, a activității intracelulare bactericide, a concentrației de Ig sau a numărului de limfocite), care explică predilecția pentru infecții stafilococice complicate, tuberculoză, infecții fungice sau virale. Relația diabet zaharat-infecții este însă întotdeauna reciprocă: de agravare a diabetului prin infecții, dar și de predispoziție față de infecții a bolnavului diabetic.

Alcoolismul

Expunerea la alcool afectează axul hipotalamohipofizocorticosuprarenal, crescând secreția de glucocorticoizi, prin care este inhibat răspunsul inflamator și este afectat răspunsul imun. Alcoolul afectează în special imunitatea nespecifică: chemotaxisul, fagocitoza, sinteza de citokine. [14]. Femeile sunt mai expuse riscurilor datorită efectului suplimentar de inhibiție a alcoolului asupra estrogenilor, care sunt imunoprotectivi. [15]. Se asociază în timp boala hepatică alcoolică, deficiențe nutritive și de vitamine, reducerea reflexelor de apărare (tuse, reflex glotic), care reprezintă alți factori de scădere a imunității și cresc mortalitatea considerabil. Consumul regulat de alcool în cantități foarte mici se consideră însă că poate stimula imunitatea prin prezența de compuși antioxidanți. [16].

Alcoolicii fac în special infecții respiratorii și sistemice (sepse, meningite), fiind expuși riscului de infecții cu Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, anaerobi, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, dar și cu virusuri (v. gripal). Infecțiile cu HIV și cu virusuri hepatitice B sau C sunt agravate de consumul de alcool.

Denutriția și malnutriția

Relația dintre statusul nutrițional și imunitate a fost descifrată treptat, deși populația pauperă a reprezentat întotdeauna un grup de risc major pentru mortalitatea prin boli infecțioase. [17]. Malnutriția cauzează imunosupresie prin multiple mecanisme, dintre care o atenție deosebită s-a acordat în ultimul timp mediatorului specific leptina, eliberat de țesutul adipos, cu efect direct asupra imunității celulare și a axului hipotalamo-hipofizocorticosuprarenal, ax care controlează nivelul glucocorticoizilor. [18]. În prezent, malnutriția este cauză majoră a defectelor de imunitate în lume. Lipsa suportului proteic și vitaminic conduce la defecte ale barierelor anatomice (tegumente, mucoase), la defecte ale imunității umorale (reducerea de Ig), celulare (disfuncția sistemului limfatic și a țesutului medular) și a imunității nespecifice (fagocitoza, scăderea nivelului de complement). [19]. De obicei, pacienții denutriți asociază și alte afecțiuni care induc defecte imunitare (neoplazii, alcoolism), după cum, unele boli infecțioase se asociază cu denutriția severă (infecția HIV). Principalul factor de risc la bolnavii denutriți este legat de scăderea integrității tegumentelor sau a mucoaselor, care creează cu ușurință porți de intrare pentru germeni diverși, patogeni sau oportuniști. Bolile infecțioase cel mai frecvent asociate cu malnutriția sunt tuberculoza și infecția HIV.

Bolile de sistem (vasculite, colagenoze)

Infecțiile au fost considerate un factor trigger pentru multe vasculite, dar sunt puține confirmări ale acestor supoziții (corelații puternice au fost găsite între crioglobulinemie și infecția VHC, periarterita nodoasă și infecția VHB). Imunodeficiența care apare în vasculite, în schimb, creează terenul favorabil infecțiilor secundare. Afectarea imunității celulare prin vasculită sau datorită tratamentelor aplicate (corticoterapie, citostatice) predispune la infecții cu germeni intracelulari, reactivări de germeni latenți (M. tuberculosis, Herpes simplex, virusul varicelozosterian, Toxoplasma), oportuniști (fungi) sau germeni de cateter (stafilococi, streptococi).

Bolile infecțioase

Unele boli infecțioase induc deficiențe imunitare, în special celulare. Rujeola, gripa, hepatita acută, tuberculoza și mai ales infecția HIV reprezintă câteva exemple. Implicarea imunodeficienței în patogenia și evoluția acestor boli va fi descrisă odată cu boala respectivă.

Cunoașterea și remedierea defectelor secundare de imunitate reprezintă o necesitate în inițierea tratamentului antimicrobian sau a profilaxiei specifice. Astfel, protecția barierelor, nutriția adecvată, renunțarea la alcool sau echilibrarea metabolică sunt mijloace importante în combaterea infecțiilor. În același timp, monitorizarea pacienților cu imunodeficiențe permite instituirea unei profilaxii adecvate. Exemplul cel mai elocvent îl constituie profilaxia instituită la pacienții cu infecție HIV, profilaxie care a redus considerabil apariția unor infecții oportuniste și a crescut supraviețuirea acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S., Basic immunology: functions and disorders of the immune system, 5th ed. Elsevier, St,. Louis, Missouri, 2016. ISBN: 9780323390828.
2. Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., et al, Receptors of the innate immune system. In Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th ed. Garland Science, New York, 2001. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27129.
3. Thompson M.R., Kaminski J.J., Kurt-Jones E.A., et al, Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. Viruses 2011;3(6):920-940. doi: 10.3390/v3060920.
4. Lichtman A., Anatomical barrries. In The Immunology. 2006. http://www.theimmunology.com/innate.immunity.anatomical.barriers.htm.
5. Neis E.P., Dejong C.H., Rensen S.S., The role of microbial amino acids metabolism in host metabolism. Nutrients 2015;7(4):2930-2946. doi: 10.3390/nu7042930.
6. Pourcher V., Infection et immunité anti-infectiuese. In E. Pilly, Maladies infectieuses et tropicales, 26e éd. Alinea Plus, 2018. ISBN: 9782916641669.
7. Zhang L., Gallo R., Antimicrobial peptides. Curr Biol 2016;26(1),R14-R19.
8. Rosen F.S., Cooper M.D., Wedgwood R.J., The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995;333:431-440.
9. Ofer L., Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol 2007;7:379-390.
10. Burnet F.M., The concept of immunology surveillance. Prog Exp Tumor Rev 1970;13:1-27.
11. Bender B.S., Nagel J.E., Adler W.H., et al, Absolute peripheral blood lymphocyte counts and subsequent mortality of elderly men. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Geriatr Soc 1986;34:649-654.
12. Molle W.V., Libert C., How glucocorticoids control their own strength and the balance between pro- and anti-inflammatory mediators. Eur J Immunol 2005;35:3396-3399.
13. Racanelli V., Rehermann B., The liver as an immunological organ. Hepatology 2006;43:S54-62.
14. Szabo G., Mandreka P., A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. Alcoholism: Clin Experiment Res 2009;33:2,220-232.
15. Da Silva J., Sex hormones and glucocorticoids: Interactions with the immune system. Ann NY Acad Sci 2002;699:158-165.
16. Mendenhall C.L., Theus S.A., Roselle G.A., et al, Biphasic in vivo immune function after low- versus high-dose alcohol consumption. Alcohol 1997;14:255-260.
17. Field C.J., Johnson I.R., Schley P.D., Nutrients and their role in host resistance to infection. J Leucok Biol 2002;71:16-32.
18. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al, Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppresion. Nature 1998;394:897-901.
19. Chandra R.K., Nutrition and the Immune System. Am J Cl Nutrition 1997;66:460-463.

EPIDEMIOLOGIA BOLILOR INFECŢIOASE

Adrian Băncescu

În era globalizării, multe probleme de sănătate au devenit relevante la o scară extinsă. Ca urmare, strategiile de supraveghere și intervenție de sănătate publică cunosc o dimensiune internațională. Evoluția mondială a unor boli infecțioase înregistrează o importanță crescândă, cum s-a dovedit în cazul pandemiei cu virusul gripal AH1N1 și a răspândirii HIV, SARS sau Ebola. O situație similară este semnalată și în cazul bolilor netransmisibile. Apariția unor întrebări noi în legătură cu sănătatea populației, a unor posibilități noi de colectare, stocare, analiză a datelor la scară largă pe baza tehnicilor avansate de informatică, statistică, modelare matematică dă amploare unui domeniu științific într-o continuă schimbare care este epidemiologia. [1]

DEFINIȚIE

Termenul epidemiologie derivă din cuvintele grecești: *epi* = peste, *demos* = popor, *logos* = vorbire, studiu. De-a lungul timpului s-au formulat mai multe definiții ale epidemiologiei, încercându-se extinderea conceptului de la caracterul descriptiv la cel analitic și intervențional, de la preocuparea inițială față de bolile transmisibile la interesul față de bolile netransmisibile, ajungându-se la abordarea ca un tot unitar a fenomenului legat de sănătatea populațiilor.

O definiție largă a epidemiologiei, frecvent acceptată, este formulată de Last în lucrarea „A dictionary of epidemiology". Conform acestei definiții, epidemiologia este „studiul distribuției și determinanților, stărilor sau evenimentelor legate de sănătate în populații specificate și aplicarea acestui studiu pentru controlul problemelor de sănătate". [2]

Studiul include observația, supravegherea, testarea ipotezelor, cercetarea analitică, experimentele. Epidemiologia este o disciplină fundamentală a sănătății publice, bazată pe metode și investigații științifice. Foarte importantă este metoda utilizării grupurilor populaționale. Persoanele sunt caracterizate printr-o individualitate unică și irepetabilă, dar, totodată, au și unele trăsături comune, pe baza cărora pot fi grupate. Acestea pot fi gen, vârstă, areal de proveniență, comportamente etc. Epidemiologia identifică grupurile, estompează particularitățile indivizilor și încearcă să descopere dacă împărțirea populației în grupuri oferă mai multe informații decât se pot obține din observarea separată a fiecărei persoane. Comparația între grupuri populaționale evidențiază dacă ce s-a observat diferă de ce se aștepta ca model de boală în populație. Datele sunt colectate, analizate, interpretate sistematic și cât mai corect posibil. [1,3,4,5]

Distribuția se referă la frecvența apariției evenimentelor de sănătate din populație în funcție de timp, loc și categoriile de persoane afectate. Frecvența se poate exprima în forma absolută (numărul evenimentelor de sănătate, de exemplu, cazuri de rujeolă, cazuri de diabet într-o populație), dar și într-o formă relativă (rata dintre numărul evenimentelor și dimensiunea populației) care permite compararea apariției bolii în diferite populații. Proiectarea condițiilor de sănătate pe coordonate temporale (ani, săptămâni, anotimpuri sau alte secvențe temporale), spațiale (zone geografice, structuri administrative, amplasarea unor obiective) sau referitoare la persoane (date demografice, socio-economice, comportamentale) conturează diverse modele evolutive și completează latura descriptivă a epidemiologiei. [3,4]

Determinanții sunt entități care pot fi definite și care influențează sănătatea: factori fizici, biologici, sociali, culturali, comportamentali etc. Cu ajutorul studiilor epidemiologice, care evaluează dacă grupuri cu rate diferite ale bolii diferă din punctul de vedere al caracteristicilor lor, se caută acești factori și se arată de ce și cum apar evenimentele de sănătate. Se evidențiază astfel caracterul analitic al epidemiologiei. [2,3]

Stările și evenimentele legate de sănătate includ: boli (transmisibile și netransmisibile), cauze de deces, evenimente epidemice, furnizarea și folosirea serviciilor de sănătate, în general elemente care afectează starea de bine a populației. [2]. Odată cu dezvoltarea metodelor moleculare, epidemiologii pot examina markerii genetici de risc ai bolilor.

Populațiile specificate sunt acelea cu caracteristici identificabile, numere precis definite care sugerează sursa de infecție, expunerea, potențialul de răspândire, capacitatea de prevenție. [2]

Aplicarea cunoștințelor, dobândite prin studii epidemiologice descriptive și analitice, susținute de experiența, raționamentul epidemiologic și înțelegerea condițiilor locale, se face în practica bazată pe comuni-

tate. Propunerea unor intervenții adecvate, concrete și acceptabile pentru controlul problemelor de sănătate evidențiază scopul epidemiologiei de a promova, proteja și restaura sănătatea. [1,2]

METODA CLINICĂ VERSUS METODA EPIDEMIOLOGICĂ

Epidemiologia este o disciplină de interferență și sinteză, care utilizează metodologii proprii, dar și tehnici și metodologii din alte domenii, precum medicina clinică, medicina de laborator, statistica, toxicologia, sociologia, psihologia, orientând managementul serviciilor de sănătate și politica de sănătate. Ca urmare, unii consideră că ea nu este o știință cu un domeniu clar definit de aplicare. Mai degrabă o asimilează cu o metodă științifică care poate fi utilizată într-o gamă largă de probleme de sănătate și medicale, de la boli infecțioase la îngrijiri de sănătate. Din această perspectivă se pot face un paralelism și o diferențiere între metoda epidemiologică și metoda clinică.

Medicina clinică se ocupă de indivizi (pacienți). Epidemiologia se preocupă de populații sau grupuri specifice de populații care au cel puțin o caracteristică prezentă la toți membrii grupului. Sănătatea și boala sunt descrise în termeni reprezentați de frecvențe și distribuții ale factorilor determinanți și favorizanți.

Clinicianul culege date despre pacient prin anamneza și istoricul bolii, iar înregistrările se fac pe foaia de observație. Epidemiologul conturează o anamneză epidemiologică, care este mai largă decât cea clinică, introducând, în afara datelor despre pacient, informații despre anturaj, contacți, precum și observații clinico-sanitare privind bolnavul și familia sa. Datele se centralizează în fișele și raportul anchetei epidemiologice.

Deși atât clinicianul, cât și epidemiologul sunt interesați în stabilirea corectă a diagnosticului, ei au responsabilități diferite. Medicul care consultă pacientul se concentrează pe formularea unui diagnostic pozitiv și diferențial, cu ajutorul examenului clinic, al examenelor paraclinice și de laborator în vederea tratării și îngrijirii individului. Epidemiologul formulează definiții de caz, observă și numără persoane sau evenimente, determină rate, compară aceste rate, pentru a sugera factori de risc sau a identifica factori cauzali, deoarece ei nu au o distribuție aleatorie, ci predomină, până la acumularea critică, în populații „vulnerabile". Metodele și studiile epidemiologice pot genera ipoteze specifice, care semnalează factorii potențiali ce pot juca un rol în dezvoltarea anumitor condiții de sănătate. Oferirea unei dovezi finale pentru cauzalitatea acestor asocieri statistice este sarcina clinicii sau microbiologiei. Ulterior,

acești factori pot fi controlați sau eliminați prin intervenția de sănătate publică. [1,6]

La zona de interferență dintre investigația clinică și cea epidemiologică, în cadrul medicinei bazate pe dovezi, s-a dezvoltat epidemiologia clinică. Prin ea se extinde aplicarea principiilor și metodelor epidemiologice la studierea problemelor întâlnite în medicina clinică. Astfel, se pot face predicții despre pacienți individuali, cu privire la un rezultat de sănătate, pe baza unor studii științifice efectuate pe grupuri de pacienți asemănători și evaluarea critică a modalităților de diagnostic și tratament în contextul procesului decizional. [2]

PREOCUPĂRILE EPIDEMIOLOGIEI

Activitatea epidemiologică își propune mai multe obiective, care se impun a fi menționate.

1. Identificarea factorilor etiologici sau de risc care duc la apariția unei condiții de sănătate. Cunoașterea lor facilitează înțelegerea căilor de transmitere, reducerea sau eliminarea expunerilor, diminuarea morbidității sau mortalității, dezvoltarea programelor de prevenție.

2. Determinarea extinderii bolii și aprecierea poverii pe care o reprezintă pentru comunitate sunt utile pentru planificarea serviciilor de sănătate, a structurilor aferente (facilităților) și a pregătirii viitorilor furnizori de îngrijiri de sănătate. [7]

3. Studierea istoriei naturale și a prognosticului bolii. Toate stadiile bine definite ale evoluției unei boli, de la expunere până la final, luate împreună, alcătuiesc istoria naturală a bolii. Termenul este folosit, de asemenea, și cu sensul de „epidemiologie descriptivă a bolii". Epidemiologia urmărește definirea modelului de bază al istoriei naturale a bolii în termeni cantitativi, pentru a se putea dezvolta moduri noi de intervenție, fie terapeutică, fie preventivă. Rezultatele acestora din urmă pot fi comparate cu datele modelului de bază pentru a determina dacă noile abordări au avut într-adevăr efectul scontat. [2]

4. Evaluarea măsurilor preventive, terapeutice și a modurilor de furnizare a îngrijirilor de sănătate, atât a celor existente, cât și a celor nou concepute. De exemplu, programe noi de supraveghere bazate pe teste screening, sisteme noi de furnizare a serviciilor de sănătate, de asigurări de sănătate care au efect asupra stării de sănătate și calității vieții pacienților.

5. Asigurarea informațiilor de bază pentru dezvoltarea politicii de sănătate publică, ținând cont de condiții ale mediului înconjurător, caracteristici genetice, aspecte privind prevenirea bolii și promovarea sănătății. De exemplu, riscuri profesionale, riscul contaminării unor factori de me-

diu, intensitatea radiațiilor, câmpurilor electromagnetice, poluării chimice sunt pericole ce pot avea efecte acute sau cronice asupra populației și față de care trebuie formulate reglementări. [2,6,7]

PROCESUL INFECȚIOS

De obicei, bolile sunt descrise ca rezultat al unei triade epidemiologice compuse din persoană (gazdă), agent și mediul înconjurător. Când agentul este unul biologic (de exemplu, bacterie, virus), triada este cunoscută sub numele de proces infecțios. Așadar, procesul infecțios reprezintă interrelația, în continuă dinamică, dintre microorganism (agentul patogen) și macroorganism (organismul gazdă) în condițiile de mediu care promovează expunerea. [Fig. 1]. Această noțiune este importantă atât din punct de vedere teoretic, cât și practic în investigația din teren, deoarece procesele infecțioase se reproduc continuu în natură în mod stabil și specific. [3]

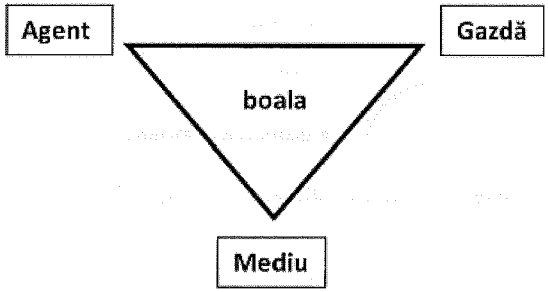

Fig. 1. Factorii procesului infecțios.

Rezultatul acestui proces dinamic este infecția. Ea reprezintă situația în care agentul patogen se stabilește la nivelul gazdei și se multiplică sau trece prin câteva stadii ale ciclului său de viață.

Pentru unii patogeni trebuie să se facă deosebire între colonizare (stabilirea patogenilor pe tegumente sau alte țesuturi ale corpului), când individul nu are semne sau simptome de boală, și infecția invazivă, când patogenii pătrund prin anumite bariere ale gazdei, precum tegumentele sau mucoasele, și provoacă infecții simptomatice.

Infecțiile cu patogeni diferiți sau provocate de același patogen la persoane diferite pot genera variații considerabile ale istoriei naturale a bolii. Unele infecții sunt acute și există numai pentru câteva ore, zile sau săptămâni (de exemplu, rujeola, parotidita epidemică, gripa, diareea), în timp ce altele, după o fază acută, scurtă pot deveni cronice și pot rămâne

detectabile pentru decade (de exemplu, hepatitele B, C, infecția cu HIV). Aceste diferențe reflectă cum sistemul imun uman face față diferiților patogeni, care, la rândul lor, depind de variabilitatea genetică și de localizarea la nivelul gazdei.

Așadar, fiecare element al procesului infecțios participă cu o serie de particularități care, odată cunoscute, permit înțelegerea răspândirii condiției de sănătate aflate în investigare, supraveghere sau cercetare. [Fig. 2]. Pentru ca interacțiunea să aibă loc, condiția esențială este să se întâlnească agentul patogen cu o gazdă susceptibilă.

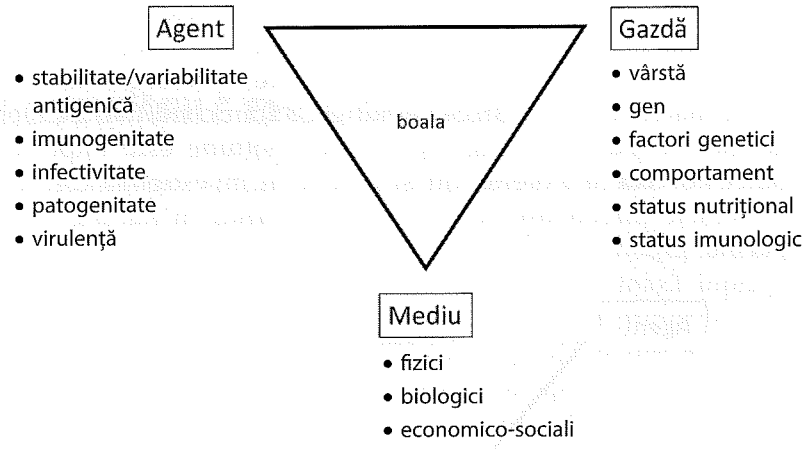

Fig. 2. Caracteristici ale factorilor procesului infecțios.

Agentul infecțios se caracterizează printr-o serie de proprietăți biologice care îi conferă posibilități variabile de a supraviețui în condițiile organismului gazdă, dar și în mediul extern. Aceste proprietăți se exprimă sub forma stabilității sau variabilității antigenice, imunogenității, infectivității, patogenității, virulenței. Virulența poate face referire și la patogenitatea unei tulpini în comparație cu alta. Caracteristicile agentului infecțios care definesc virulența includ abilitatea de a prolifera, invada organisme și a vătăma gazda. Aceste efecte pot fi dependente de doza infectantă, care este reprezentată de numărul de microorganisme necesare pentru a cauza o infecție. Dar un patogen virulent poate invada gazda cu o doză infectantă mică. Imunogenitatea este definită ca abilitatea unui organism de a dezvolta un răspuns imun după o infecție sau o vaccinare, care poate conduce la protecția față de reinfecția cu același patogen sau unul similar.

Susceptibilitatea **gazdei** este influențată de vârstă, gen, profil genetic, comportament, stare de nutriție, stare de sănătate, context imunologic. Deci, interacțiunea dintre agentul patogen și gazdă este modulată,

printre altele, de virulența agentului patogen, adaptarea patogenului la tratament, răspunsul imun al gazdei, răspunsul comportamental al gazdei, condițiile fiziologice ale gazdei (de exemplu, graviditatea).

Factorii de mediu stabilesc condițiile în care are loc interacțiunea gazdă – patogen și influențează supraviețuirea agentului patogen, reactivitatea și comportamentul gazdei. Aici pot fi incluși: factori fizici (de exemplu, climatici, geografici), factori biologici (de exemplu, vectori care transmit agentul infecțios) și economico-sociali (de exemplu, ocupație, locuință, alimentație, igienă, aglomerație, poluare, servicii de sănătate, cultură). [1,7]

În acest context, importantă este expunerea unui individ la un agent potențial cauzator de boală.

Expunerea la un agent infecțios (prioni, virusuri, bacterii, fungi sau paraziți) este condiționată de calea lui de transmitere, despre care se știe că poate duce la apariția procesului infecțios. În cazul unei boli infecțioase, expunerea la un agent patogen poate duce la infecție, dar nu în mod necesar la boală. Boala poate fi cauzată fie de patogeni după multiplicarea în gazda infectată sau de produsele lor toxice. Se descriu diferite efecte ale expunerii la un agent infecțios, conform figurii 3. [1,4]

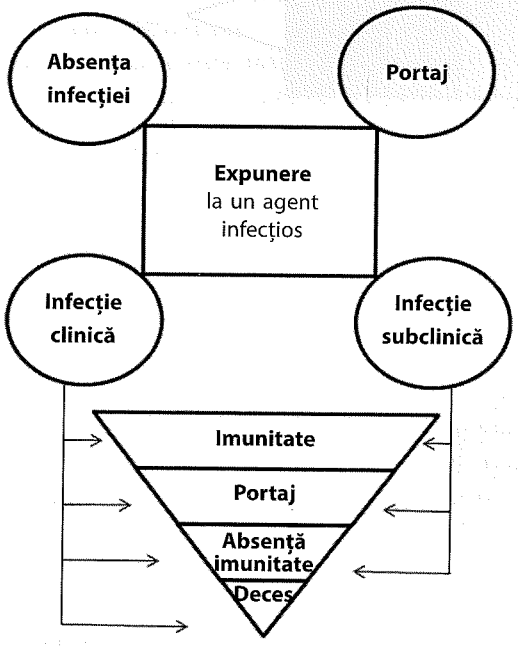

Fig. 3. Diferite efecte posibile după expunerea la un agent infecțios.

Manifestările clinice pot diferi de la o persoană la alta. O infecție poate duce la portaj, situație în care persoana infectată nu prezintă simptome. Cu toate acestea, prezența patogenilor poate fi depistată la purtători prin metode microbiologice. Infecțiile cu manifestare clinică pot etala o variație largă de simptome. Aceste simptome pot fi foarte specifice pentru unele boli infecțioase (de exemplu, erupția tipică din variolă) sau oarecum specifice, precum în infecțiile tractului respirator (de exemplu, febră și tuse) sau în infecțiile gastrointestinale (de exemplu, diareea), astfel încât să se poată contura diagnostice diferențiale. Un diagnostic definitiv se poate baza numai pe testarea probelor în laborator.

Dintr-o perspectivă clinico-epidemiologică, câțiva termeni cu conotații mai frecvent microbiologice pot căpăta aspectul unor indicatori exprimați procentual. [Fig. 4]

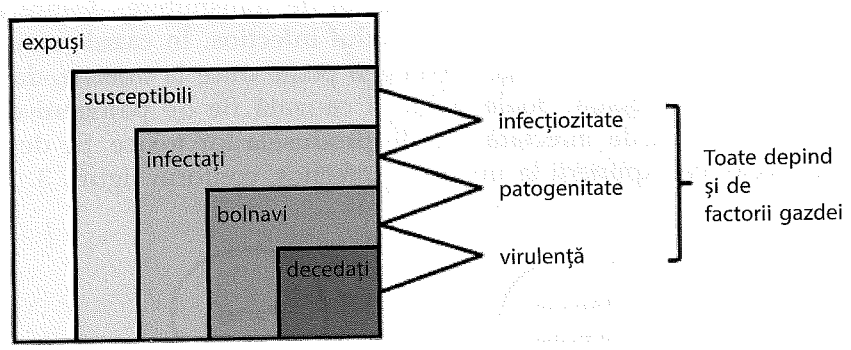

Fig. 4. Relații între caracteristici ale gazdei și ale agentului infecțios.

Abilitatea de a provoca infecții după expunerea la un agent microbian reprezintă infecțiozitatea. Aceasta înseamnă capacitatea agentului patogen de a pătrunde, a supraviețui și a se multiplica în gazdă. Este sugerată de proporția expușilor susceptibili, care, într-o anumită circumstanță, vor dezvolta infecția. Se poate exprima ca număr de infectați/număr de susceptibili × 100.

Patogenitatea este descrisă ca abilitatea de a cauza boală, capacitatea unui patogen de a provoca simptome, măsura în care boala manifestă este produsă într-o populație infectată. Se poate exprima ca număr de persoane cu formă clinică/număr de infectați × 100.

Virulența în majoritatea situațiilor se definește ca abilitatea unui patogen de a provoca mortalitatea gazdei. Se poate exprima ca număr de decese/număr de bolnavi × 100, ceea ce sugerează fatalitatea.

Pe durata unei infecții se pot distinge diferite perioade de timp legate de contagiozitatea și manifestarea simptomelor la persoana infectată. [Fig. 5]

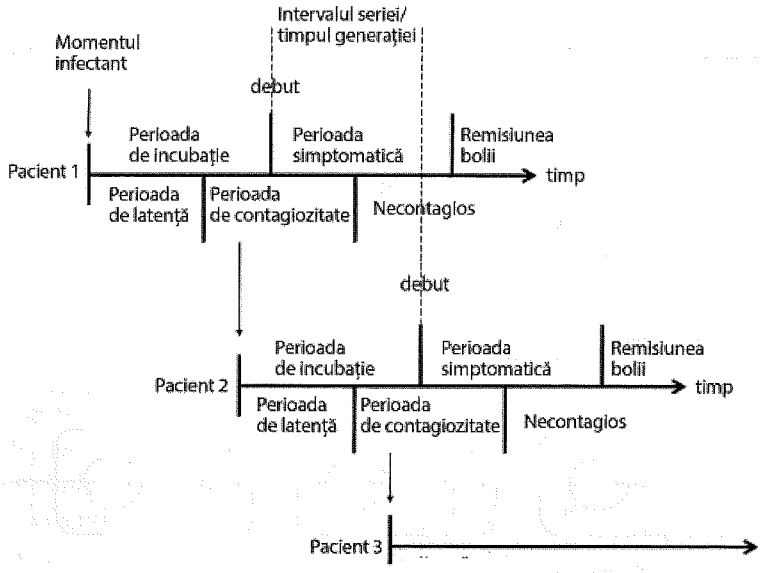

Fig. 5. Relațiile unor perioade de timp importante din istoria naturală a bolii.

Perioada de latență este intervalul de timp de la infecție până la începerea perioadei de contagiozitate.

Perioada de contagiozitate este intervalul de timp în care o persoană infectată poate transmite agentul patogen unei persoane susceptibile.

Perioada de incubație este intervalul de timp de la infecție până la debutul simptomelor clinice. Pentru o anumită boală infecțioasă perioada de incubație poate cunoaște o variație largă între indivizi. Ca urmare, perioadele de incubație pot fi mai bine descrise ca distribuții cu o valoare minimă, una medie sau mediană și alta maximă. În general, distribuția perioadelor de incubație este deplasată la stânga, ceea ce înseamnă că sunt mai multe persoane cu perioade scurte decât cu perioade lungi. Frecvent, perioada de incubație este invers proporțională cu doza infectantă. Spre sfârșitul acestei perioade persoana poate fi contagioasă. În multe boli ale copilăriei, contagiozitatea cea mai mare este tocmai la sfârșitul perioadei de incubație. Acest lucru are importanță pentru controlul unor astfel de boli, întrucât izolarea cazurilor vine adesea prea târziu pentru a preveni răspândirea. [1,4]

FOCARUL EPIDEMIC

Focarul epidemic este locul unde se află sursa de infecție cu teritoriul din jurul ei, în limite în care aceasta găsește condiții favorabile să transmită

agentul patogen și să dea naștere unei noi îmbolnăviri, proces infecțios. [Fig. 6]. Este o epidemie limitată la o creștere localizată a incidenței unei boli, de exemplu, într-un sat, oraș sau organizație.

Un focar epidemic nu generează întotdeauna focare noi. Evoluția temporo-spațială a focarelor epidemice nu se suprapune întru totul succesiunii cazurilor de boală, pentru că pot interveni cazuri de infecție subclinică între cele manifeste, purtători de agenți patogeni sau pot fi implicate microorganisme care supraviețuiesc mult timp în mediul extern.

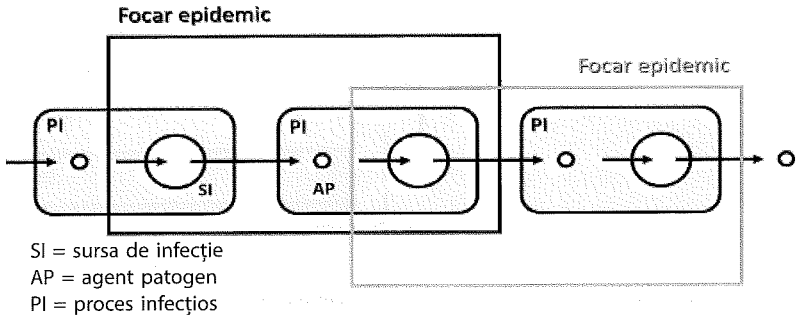

Fig. 6. Focarul epidemic.

Într-un focar epidemic se pot întâlni: cazul primar, foarte important pentru că este cel care aduce infecția în populație și care poate fi și cazul index, adică primul caz identificat, cazuri secundare infectate de la cazul primar și cazuri terțiare infectate de la cazurile secundare. [Fig. 7]

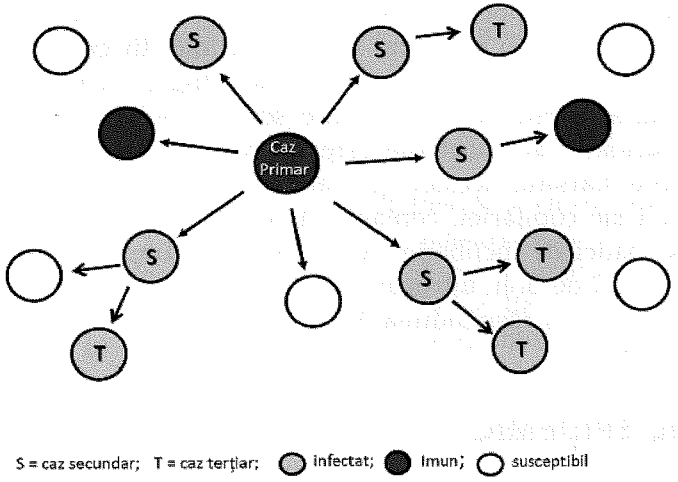

Fig. 7. O răspândire schematică a infecției într-o populație.

Astfel, se pot observa mai multe generații ale unei infecții, și anume, grupuri de cazuri cu intervale de timp specifice între zilele de apariție a simptomelor clinice similare (de exemplu, erupție, tuse, febră) în generațiile succesive. Intervalul de timp specific dintre debutul simptomelor într-un caz și debutul simptomelor în cazurile care s-au infectat de la el se numește timp de generație sau interval de serie („generation time" sau „serial interval"). [2,4]

Distribuția acestei perioade de timp, dintre fazele analoage ale unei boli infecțioase care se răspândește de la persoană la persoană sub forma cazurilor succesive ale unui lanț infecțios, este determinată de durata perioadei de latență și perioadei de contagiozitate, dar și de ratele de contact ale indivizilor infecțioși. De semnalat că dacă o persoană este contagioasă înainte de a dezvolta simptomele clinice, atunci intervalul de serie va fi mai scurt decât perioada de incubație (vezi Fig. 5).

Potențialul de răspândire a unei infecții după apariția ei într-o populație este sugerat de rata de bază a reproducerii („basic reproductive rate" sau „basic reproduction number") notat R_0. Este o măsură a numărului de infecții produse direct, în medie, de un individ infectat, în timpul perioadei sale de contagiozitate, în stadiile incipiente ale unei epidemii, când virtual toți contacții sunt susceptibili. Depinde de proporția de persoane imune în populație, de durata perioadei de contagiozitate, ratele de contact și probabilitatea transmiterii agentului patogen în urma unui contact între o persoană infectată și una susceptibilă. O bună estimare a R_0 se poate face socotind cazurile secundare atâta timp cât numărul contacților deja imuni este neglijabil. În epidemie, pe măsură ce mai multe persoane devin imune, nu se mai poate discuta de R_0, ci de rata actuală a reproducerii („actual reproductive rate" sau „effective reproduction number"), notată cu R, care va continua să coboare până la o valore subunitară, când epidemia se va opri. [2,4]

Un focar existent în afara populației umane, de exemplu, printre animale domestice, sălbatice sau sinantrope, cu implicarea frecventă a unui vector în transmiterea agentului patogen, se numește **focar natural.** [2]. Este un ecosistem pe al cărui biotop există o biocenoză ce cuprinde laolaltă: animalul donator, animalul primitor, vectorul și agentul patogen. Focarul natural variază ca dimensiune în funcție de mobilitatea animalelor rezervor, animalelor receptor sau a vectorilor. Bolile infecțioase care evoluează în aceste focare naturale independent de om sunt boli cu focalitate naturală. Omul se poate infecta de la astfel de focare: când pătrunde în focar în timpul diverselor activități, de la animalul rezervor cu care omul vine în contact, prin intermediul vectorului care părăsește focarul. Bolile cu focalitate naturală pot deveni astfel boli ale comunităților umane rurale sau urbane. Bolile cu focalitate naturală pot fi date de: virusuri (de exemplu, encefalita de căpușe, ornitoza, rabia),

bacterii (de exemplu, leptospiroza, tularemia, listerioza, pesta), rickettsii (de exemplu, febra Q, febra butonoasă), protozoare (de exemplu, malaria, leishmanioza, toxoplasmoza), helminți (de exemplu, trichineloza, teniaze, hidatidoza, botriocefaloza). [8]

Procesul epidemiologic infecțios

Fenomenul complex de extindere a infecției în masa populației, bazat pe un lanț continuu de procese infecțioase exprimate natural sub formă de focare epidemice, se numește proces epidemic (vezi și Fig. 6). [Fig. 8]

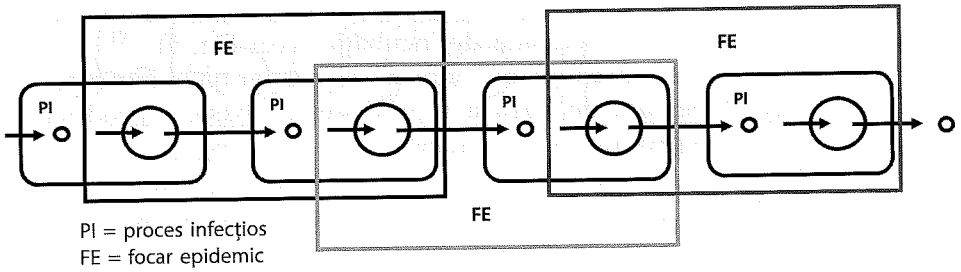

Fig. 8. Procesul epidemic infecțios.

Procesul epidemic se caracterizează prin două categorii de factori: favorizanți și determinanți. [Fig. 9]. Factorii favorizanți cuprind factorii naturali și factorii economico-sociali, iar factorii determinanți sunt reprezentați de sursa de infecție, calea de transmitere și populația receptivă.

Factorii favorizanți își pot exercita influența la nivelul fiecărui factor determinant.

Factorii favorizanți

Dintre **factorii naturali** fac parte factorii meteo-climatici caracterizați prin temperatură, vânturi, precipitații cu variatele lor forme de manifestare, factorii geografici cu particularitățile consecutive latitudinii și altitudinii, factorii telurici reprezentați de erupții vulcanice, cutremure, tsunami, alunecări de teren, factorii cosmici, precum radiații și explozii solare, radiații cosmice.

Factorii naturali influențează în permanență factorii economico-sociali, dar acest lucru este mai pregnant atunci când ei se exprimă în formele lor dezastruoase însoțite de pierderi de vieți omenești, bunuri, distrugeri de infrastructuri, deplasări de populație cu multiple alte consecințe.

Între **factorii economico-sociali** se conturează contextul ocupaţional, spaţiul ambiental, obiceiurile alimentare şi igienice, accesibilitatea şi adresabilitatea către serviciile de sănătate, aglomeraţia la nivel micro şi macro, fondul cultural al societăţii ce generează şi un suport comportamental, perturbări economico-sociale acoperind un spectru larg, de la crize economice la dezastre complexe. Factorii economico-sociali priviţi ca un tot unitar influenţează factorii naturali, uneori ameliorând considerabil adversitatea acestora. [8,9,10]

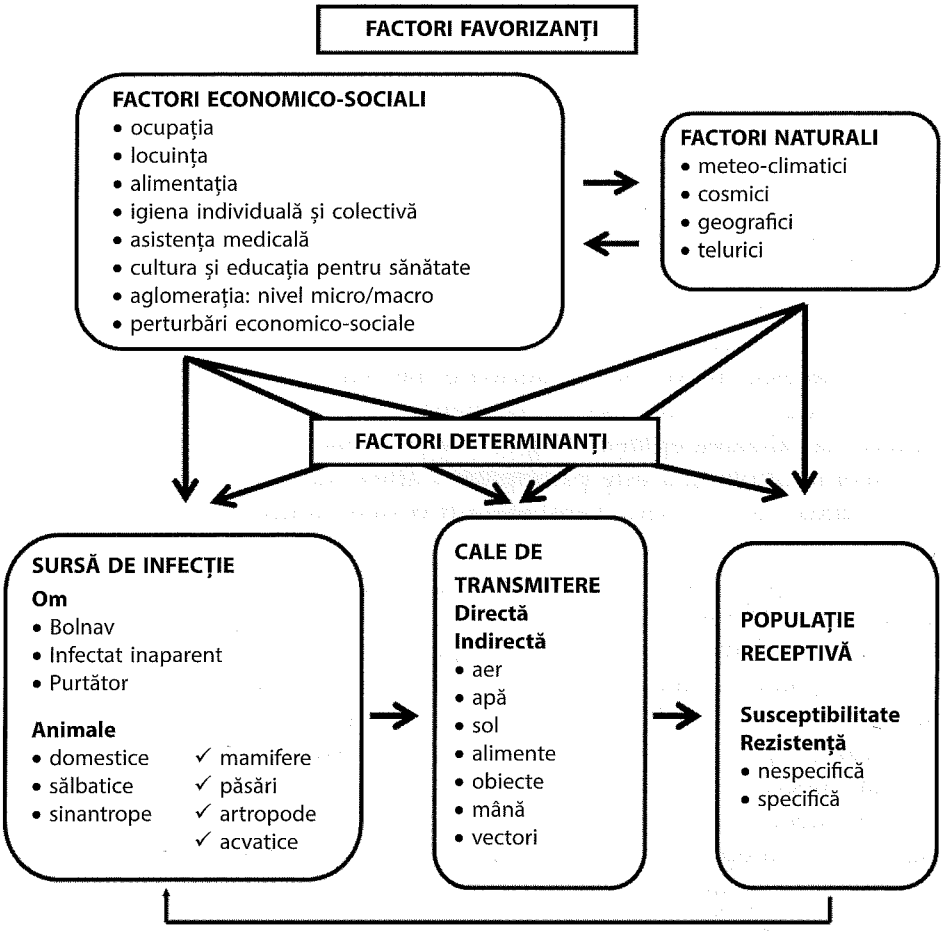

Fig. 9. Factorii procesului epidemic.

Factorii determinanţi

Sursa de infecţie. Sursa de infecţie este organismul viu uman sau animal care adăposteşte sau creează condiţii de reproducere agentului patogen, care ulterior, pe o cale de transmitere, infectează indivizii receptivi.

Rezervorul de infecție reprezintă organisme vii sau elemente materiale din mediu în care sau pe care agentul patogen trăiește și/sau se multiplică de obicei și de unde se propagă la o gazdă susceptibilă. Rezervorul poate să fie sau nu sursa de infecție de la care agentul este transmis la o gazdă.

Sursa de infecție generează focare ce dau infecției caracter epidemic. Focarul epidemic poate conține mai multe surse de infecție reprezentate de cazul primar, cazuri secundare, cazuri terțiare, bolnavi sau purtători.

La nivelul sursei de infecție se identifică două elemente ce îi conferă o serie de particularități și influențează de asemenea modul de transmitere. Acestea sunt localizarea epidemiologică specifică agentului infecțios și calea lui de eliminare.

Localizarea epidemiologică specifică reprezintă locul anatomic unde se produce înmulțirea cea mai importantă a agentului, de unde apoi are loc eliminarea lui în exterior. Localizarea epidemiologică specifică poate îmbrăca două ipostaze: fie a identității cu localizarea patologică (de exemplu, infecții acute ale arborelui respirator, boli diareice acute infecțioase, infecții ale tractului urinar), fie a diferenței față de aceasta (de exemplu, localizarea epidemiologică în poliomielită este intestinală, pe când cea patologică este în coarnele anterioare ale măduvei spinării, localizarea epidemiologică în rabie este parotidiană, iar cea patologică în cornul lui Amon). Localizarea epidemiologică poate fi unică sau multiplă, iar în cazul celei multiple una este principală și altele sunt secundare. [9]

Calea de eliminare, care poate fi o cale naturală sau rezultatul leziunilor produse de microorganisme, este determinată de localizarea epidemiologică specifică. Infecțiile localizate, dacă sunt însoțite de tablouri clinice septicemice, pot avea și alte căi de eliminare.

Căi de eliminare pot fi: salivă (parotidita epidemică, rabia), secreții nazofaringiene și spută (febre eruptive, difterie, tuse convulsivă, gripă, tuberculoză etc.), secreții purulente ale mucoaselor (conjunctivite, gonoree, sifilis, lepră), fecale (dizenterie, holeră, toxiinfecții alimentare, febră tifoidă, tuberculoză, parazitoze, enteroviroze), urină (leptospiroze, febră tifoidă, tuberculoză, infecții cu virusul cytomegalic), sânge (hepatită B, hepatită C, infecția cu HIV). Asemenea localizării epidemiologice, calea de eliminare poate fi unică sau multiplă, una principală și altele secundare. [Fig. 10]

Sursele de infecție se pot clasifica după calea de eliminare în două categorii: unele complete (propriu-zise), care posedă localizare epidemiologică specifică și cale de eliminare, ceea ce le face active, epidemiogene; altele incomplete (închise, criptice), lipsite de calea de eliminare, considerate inactive, neepidemiogene. Acestea din urmă pot deveni active, în anumite situații, creând dificultăți în derularea programelor de control al bolilor infecțioase. [9,10]

TUBERCULOZĂ

- Localizare principală
  - ✓ respiratorie
- Alte localizări
  - ✓ renale
  - ✓ intestinale
  - ✓ genitale
  - ✓ osoase
  - ✓ subcutanate

→

- Eliminare principală
  - ✓ prin spută
- Alte eliminări
  - ✓ urină
  - ✓ fecale
  - ✓ puroi

FEBRĂ TIFOIDĂ

- Localizare principală
  - ✓ digestivă
- Alte localizări
  - ✓ renală

→

- Eliminare principală
  - ✓ fecale
- Alte eliminări
  - ✓ urină

ENTEROVIROZE

- Localizare principală
  - ✓ intestinală
- Alte localizări
  - ✓ respiratorie

→

- Eliminare principală
  - ✓ fecale
- Alte eliminări
  - ✓ secreții respiratorii

Fig. 10. Localizări epidemiologice și căi de eliminare principale și secundare.

Sursa de infecție poate fi reprezentată de omul bolnav (cu forma manifestă tipică sau atipică), infectat inaparent, purtător [Fig. 11] sau de animale domestice, sălbatice, sinantrope (mamifere, păsări, artropode etc.).

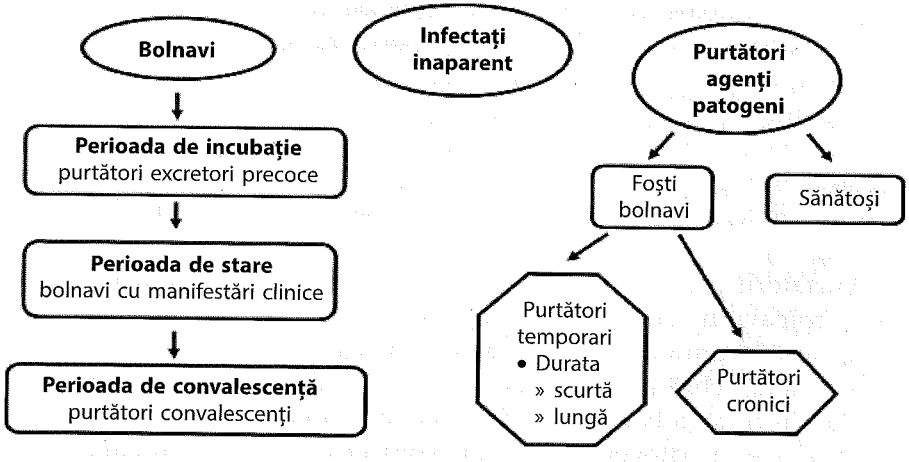

Fig. 11. Sursa de infecție umană (izvorul epidemiogen).

Bolnavii sunt surse de infecție pe durata perioadei de contagiozitate, care variază de la o boală la alta, cu limite oarecum bine definite în afecțiunile care nu conferă portaj, dar cu durată lungă de ani în bolile

cronice, de exemplu, dizenterie, tuberculoză, lepră. Gradul de contagiozitate depinde și de cantitatea de microorganisme eliberate de gazdă.

Unele persoane pot elimina agenți patogeni spre sfârșitul perioadei de incubație, înainte de apariția primelor semne de boală. Ele reprezintă bolnavi în perioada de incubație, dar din perspectiva epidemiologică sunt purtători excretori precoce, de exemplu, febra tifoidă, holera, tusea convulsivă, poliomielita, hepatitele virale.

În perioada de stare, bolnavii cu manifestări clinice tipice sau atipice (de exemplu, poliomielită, difterie, infecții streptococice, meningită meningococică, tifos exantematic) elimină agenți patogeni, virulenți, în cantitate mare, continuu, un interval de timp relativ lung. În această perioadă, pacienții au o mobilitate redusă datorită apariției simptomatologiei, solicită consultație, sunt depistați relativ precoce, diagnosticați, izolați, tratați, se pot lua măsuri față de contacți și față de mediu.

În consecință, sursele de infecție sunt în număr redus, dar în epidemii numărul lor poate crește considerabil. Eliminatorul de agenți patogeni din perioada de convalescență devine purtător convalescent, de exemplu, scarlatină, difterie, poliomielită, dizenterie, febră tifoidă. [8,9,10]

Infectații inaparent sunt persoane care trec prin procesul infecțios fără manifestări clinice decelabile, cu modificări imunologice specifice asemănătoare trecerii prin boală, elimină agentul patogen în cantitate mică, timp mai puțin. Sunt surse de infecție cu mobilitate crescută, necunoscute, neizolate, netratate, ca urmare nu se iau măsuri față de contacți sau mediu. Pot fi numeroși, depistați întâmplător (prin controale la angajare, controale periodice în sectoare de activitate cu risc epidemiologic, căsătorii, contacți în focare). Importanța lor epidemiologică este asemănătoare cu cea a bolnavilor (infecții streptococice, poliomielită, difterie, hepatite virale, meningită meningococică).

Purtătorii sunt persoane sănătoase sau aparent sănătoase care adăpostesc în organismul lor agenți patogeni pe care îi elimină în mediul extern intermitent sau continuu. Purtătorii se clasifică în mai multe categorii. [Fig.12].

Purtătorii precoce (preinfecțioși) sunt persoane în perioada de incubație, bolnavi în stadiul incipient al bolii. Portajul este temporar, câteva zile înaintea debutului bolii. Se întâlnesc în rujeolă, tuse convulsivă, poliomielită, holeră, febră tifoidă, hepatite acute virale, infecție cu HIV.

Purtătorii foști bolnavi sunt persoane vindecate clinic care continuă să elimine agenți patogeni temporar (convalescenți), 2-8 săptămâni (difterie, scarlatină, dizenterie, toxiinfecții alimentare, febră tifodă, poliomielită) sau cronic, mai mult de 6 luni, intermitent sau permanent (eliminare continuă), după cum se întâmplă în difterie, tuberculoză, dizenterie, febră tifoidă, hepatită B. Aceste persoane prezintă în majoritatea cazurilor procese patologice fie generale (distrofie, hipovitaminoze), fie locale,

precum amigdalite criptice (infecţii streptococice), colecistite (febră tifoidă), colită cronică (dizenterie).

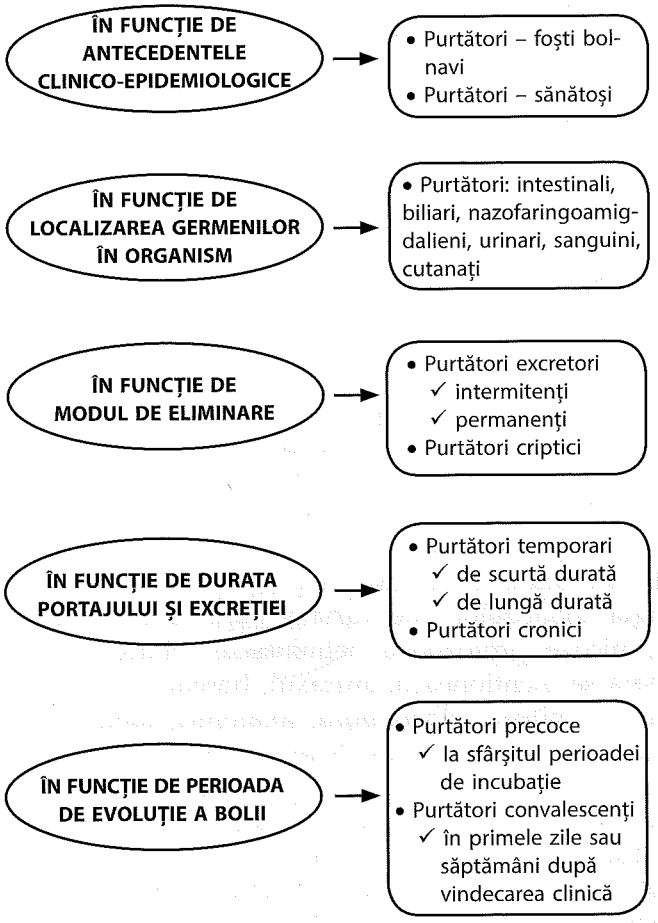

Fig. 12. Clasificarea epidemiologică a purtătorilor de agenţi patogeni.

Purtătorii sănătoşi (de contact, ocazionali) sunt persoane care au fost tot timpul sănătoase şi care, fiind contaminate, nu s-au îmbolnăvit, având o imunitate protectoare. Imunitatea poate fi rezultatul trecerii prin infecţii manifeste, prin infecţii inaparente, contactului cu doze mici şi repetate de germeni slab virulenţi (imunizări oculte naturale), imunizări artificiale active (vaccinări). Acest portaj este prezent în general pe perioada cât persoana este în contact cu o sursă de infecţie (bolnav sau purtător). În majoritatea cazurilor sunt purtători temporari, 1-3 săptămâni (poliomielită, holeră, dizenterie, difterie, scarlatină, meningită meningococică), foarte rar cronici. Când există un focar cronic predispozant, sta-

rea de portaj durează luni de zile (stafilococii, hepatită B). Numărul lor depinde de natura infecției și depășește numărul cazurilor manifeste.

Purtătorii au importanță mare în răspândirea infecțiilor și pentru intervențiile epidemiologice, deoarece ei nu se recunosc și nu se detectează cu ușurință. Un purtător nu este de obicei conștient de infecția lui și de riscul la care își supune contacții. Prin urmare, contacții susceptibili nu iau măsuri de protecție pentru a evita să fie infectați. Este dificil să se ia măsuri de sănătate publică țintite pentru a preveni contactele riscante și pentru a identifica sursele de infecție (de exemplu, hepatita B, HIV). În aceste condiții, numai screening-ul sistematic al întregii populații poate asigura aplicarea unor măsuri de intervenție efective. [8,9,10]

După sursa primară de infecție, bolile transmisibile se pot clasifica în *antroponoze* (boli ale omului) și *zoonoze* (boli ale animalelor care apar accidental la om). Zoonozele, la rândul lor, pot fi: *zoonoze active* (antropozoonoze, de exemplu, rabia, gripa, febra Q, tularemia), când agentul patogen care se transmite de la un animal la altul poate ajunge la om și de la acesta se poate transmite la un alt om sau animal, sau *zoonoze pasive* (zoonoze propriu-zise, de exemplu, bruceloză, leptospiroză, tetanos), când agentul patogen se transmite de la un animal la altul și poate ajunge accidental la om fără a fi transmis mai departe.

Etiologia zoonozelor este variată, cuprinzând: bacterioze, viroze, rickettsioze, micoze, protozooze, helmintiaze. Dintre zoonozele întâlnite în țara noastră se menționează: antraxul, borelioza, bruceloza, leptospiroza, listerioza, ornitoza, tuberculoza, tularemia, rabia, salmoneloze, encefalita de căpușe, encefalita West Nile, coriomeningita limfocitară, febra aftoasă, febra Q, febra butonoasă, micoze (aspergiloza, histoplasmoza, sporotrichoza, tricofiția), protozooze (toxoplasmoza, leishmanioza), helmintiaze (ascaridioza, trichineloza, teniaza, fascioloza).

Sursele de infecție animale se grupează în mai multe categorii: animale bolnave, infectate inaparent și purtătoare de agenți patogeni provenind din mediul domestic, sinantrop sau sălbatic. Comerțul cu animale sălbatice desfășurat între diferite țări, opțiunea unor persoane de a achiziționa animale sălbatice ca animale de companie, controlul necorespunzător al magazinelor de profil și al piețelor de alimente cresc riscul apariției acestor afecțiuni la oameni și animale. Se consideră că multe dintre infecțiile noi emergente la om au evoluat din zoonoze. [2,4,8]

Calea de transmitere. Drumul agentului patogen de la sursa de infecție la persoana receptivă pentru a o contamina și a produce eventual o nouă îmbolnăvire reprezintă calea de transmitere. [8]

Un agent infecțios poate fi transmis unei gazde susceptibile pe mai multe căi [Fig. 13]. Căile de transmitere sunt clasificate în directe și indirecte. [1,4]

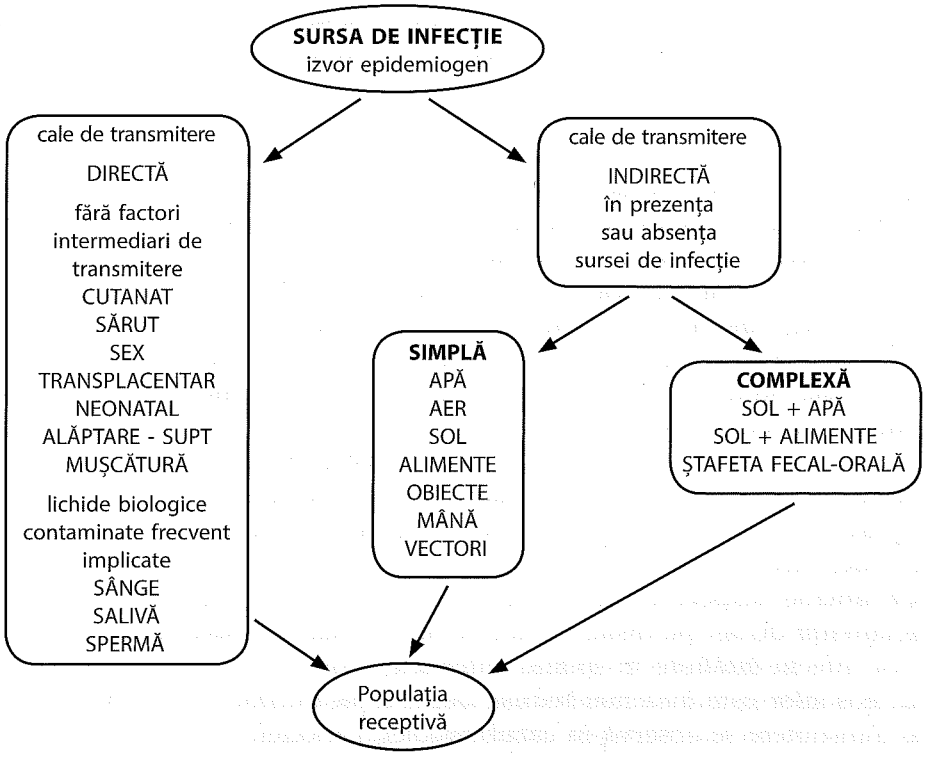

Fig. 13. Modalități de transmitere a agenților patogeni.

Transmiterea *directă* se realizează fără mijlocirea factorilor de transmitere. Această modalitate presupune: contact cutanat, sărut, contact sexual, transmitere transplacentară, în timpul nașterii, prin alăptare-supt, prin mușcătură, frecvent fiind implicate unele fluide biologice contaminate, precum salivă, spermă, sânge. Contactul apropiat impus de condițiile de coabitare permite transmiterea directă a unor agenți patogeni prin intermediul picăturilor de secreție (picături Flügge). Răspândirea prin picături apare în cazul strănutului, tușitului sau vorbitului precipitat. Transmiterea este considerată directă deoarece se face prin împroșcarea acestor picături pe o distanță scurtă (1-1,5 metri) înainte de a se depune pe sol, obiecte, suprafețe. Transferul unor agenți patogeni, la o gazdă susceptibilă, prin transfuzie de sânge sau transplant de organe poate fi considerat tot transmitere directă. Exemple de infecții transmise direct includ: scabia, favusul, infecția cu virus herpetic tip 1 – percutanat –, rabia, sodoku – prin mușcătură –, mononucleoza infecțioasă („boala sărutului"), infecția cu HIV, hepatita virală B, gonoreea, sifilisul – transmitere sexuală prin contactul membranelor mucoase –, infecția cu HIV, hepatita virală B, hepatita virală C – transmitere prin sânge –, toxoplasmoza, rubeola –

transmitere transplacentară –, cytomegalovirusul – transplant – și gripa, tusea convulsivă, infecția meningococică – transmitere prin răspândirea picăturilor de secreție în timpul tusei, strănutului, cântatului.

Transmiterea *indirectă* se referă la transferul unui agent infecțios de la o sursă de infecție la o gazdă, prin intermediul unor factori de transmitere reprezentați de aer, apă, sol, obiecte, alimente, vectori (mecanici sau biologici). Se poate realiza în prezența sau absența sursei de infecție. Transmiterea indirectă poate să fie simplă, când este implicat un singur element, sau complexă, când intervin mai multe elemente în diverse succesiuni: aer, obiecte; aer, alimente; apă, alimente; apă, sol.

Transmiterea *pe cale aeriană* apare când agenții patogeni sunt purtați sub formă de nuclei de picătură (nucleosoli) sau particule de praf suspendate în aer.

Nucleii de picătură sunt picături de secreție mai mici de 5 microni, uscate la suprafață, dar care în interior au un nucleu umed în care poate supraviețui microorganismul. Spre deosebire de picăturile mai mari de secreție, care cad pe sol la o distanță de 1-1,5 metri, nucleii de picătură pot rămâne suspendați în aer pentru un timp mai lung și pot fi purtați de curenții de aer pe distanțe mai mari. Această cale favorizează apariția unor infecții întâlnite în spitale, internate, cazărmi. Puterea infectantă a nucleosolilor este însă mai redusă decât a picăturilor de secreție. Astfel de transmitere se observă în cazul rujeolei, varicelei.

Particulele de praf includ material biologic care s-a depus pe suprafețe, s-a uscat și la un moment dat a fost antrenat de curenții de aer împreună cu microorganismele pe care le conține. Pe această cale se pot transmite microorganisme cu rezistență mare în mediul extern, precum: streptococul β-hemolitic, stafilococul, Mycobaterium tuberculosis, Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis. Patogenii vehiculați prin aer pot genera infecții accidentale în laboratoare: tuberculoză, gripă, encefalite, bruceloză, febra Q, sifilis.

Solul intervine în transmitere prin preluarea agenților patogeni prezenți în produse biologice contaminate, umane sau animale, sau din apa contaminată și transmiterea lor gazdei umane în mod nemijlocit sau prin intermediul altui vehicul, de exemplu, apă, legume. Poarta de pătrundere a patogenilor este digestivă sau tegumentară. În general, la nivelul solului microorganismele patogene supraviețuiesc în funcție de condițiile fizice, chimice și biologice întâlnite, dar și de particularitățile proprii (de exemplu, forme vegetative sau sporulate). Bacteriile nesporulate, precum enterobacteriile, Pseudomonas aeruginosa, Francisella tularensis, brucelele, leptospirele supraviețuiesc aproximativ 30 de zile, în timp ce microorganismele sporulate, precum Bacillus anthracis, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, Clostridium perfringens pot rezista chiar ani. În sol se mai pot întâlni virusuri (virusul Polio, virusul febrei aftoase), rickettsii

(Coxiella burnetii), ouă și larve de geohelminți (Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis), spori de fungi patogeni.

Apa este un factor important în transmiterea bolilor infecțioase. Ea se contaminează de la sol, dejecte umane sau animale, cadavre, reziduuri, prin scăldat sau adăpat și contaminează omul prin contact nemijlocit sau prin intermediul alimentelor, obiectelor sau solului. Poarta de intrare este reprezentată de tubul digestiv (enterobacterii, enterovirusuri, helminți) sau tegumente (leptospire). Viabilitatea în apă a diferiților patogeni variază în funcție de diferiți factori fizici, chimici și biologici. De aceea, apa se comportă mai mult ca un vehicul pentru microorganisme, care se pot multiplica în acest mediu numai în condiții excepționale.

Obiectele medicale sau domestice sunt contaminate direct, prin murdărire cu secreții și excreții de la bolnavi și purtători, sau indirect, prin factori de transmitere, de exemplu, aer (particule de praf), apă, sol, muște, și contaminează persoane și factori de mediu. Microorganismele, de exemplu, bacterii, virusuri, rickettsii, ouă de helminți, trebuie să aibă o rezistență mai mare în mediul extern pentru a putea fi transmise pe această cale. Cunoașterea particularităților de rezistență și posibilele vehicule implicate este importantă pentru conceperea măsurilor optime de prevenire și control adresate acestor factori de transmitere.

O mare importanță în transmiterea indirectă a patogenilor o au *alimentele*. Ele pot fi de proveniență animală, vegetală sau mixtă (animală, vegetală, minerală). Alimentele de origine animală pot fi contaminate „intra vitam" (animalul este bolnav sau purtător) sau secundar (de la urină, fecalele animalelor, sol, vectori, prin manipulare). Cele mai frecvent utilizate alimente de origine animală sunt: laptele și derivatele (care pot transmite streptococi, stafilococi, Coxiella burnetii, Mycobacterium tuberculosis, brucele, salmonele, shigele, vibrionul holeric, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphteriae), carnea (care vehiculează salmonele, brucele, Bacillus anthracis, Coxiella burnetii, Mycobacterium tuberculosis, trichinele, virusul febrei aftoase, helminți), ouăle (care pot transmite salmonele). Alimentele de origine vegetală se contaminează în cultură (prin irigare cu ape contaminate sau prin folosirea ca îngrășământ a excretelor umane sau animale) sau prin manipulare (cules, transport, prelucrare, distribuție). Prin intermediul lor se pot vehicula spori de Clostridium botulinum, ouă de helminți, leptospire, Salmonella typhi, Shigella disentriae, Vibrio cholerae, virusul hepatitei A, virusul Polio.

Alimentele de origine mixtă, de exemplu, creme, maioneze, salate, prăjituri, băuturi, datorită și prelucrării termice parțiale sau absente reprezintă un factor de transmitere pentru mulți patogeni, printre care salmonele, shigele, virusul hepatitei A. Alimentele prezintă o particularitate importantă prin faptul că se comportă ca un vehicul pentru microorganisme, dar și ca un mediu de cultură, permițând înmulțirea acestora,

ceea ce duce la prezența în aliment a unor produse de degradare sau exotoxine.

Vectorii sau transmițătorii vii sunt nevertebrate, reprezentați de artropode (clasa Insecta și clasa Arachnida) și pot fi factori de transmitere, dar și surse de infecție. Se clasifică în vectori mecanici (pasivi), care se comportă numai ca transmițători, agentul patogen nu se multiplică în organismul artropodului, sau biologici (activi, hematofagi), care se comportă ca transmițători, dar și ca sursă de infecție sau rezervor.

În categoria vectorilor pasivi intră muștele, gândacii, furnicile, viespile. Se contaminează de la dejecte, secreții, obiecte, alimente, apă, prin contact, alimentare, sugere și depun microorganismele pe alimente, obiecte, prin contact, dejecte, regurgitare. În aceste condiții, microbul sau parazitul trebuie să aibă o mare capacitate de supraviețuire. Prin intermediul acestor viețuitoare se transmit agenții patogeni care dau difteria, tuberculoza, febra tifoidă, dizenteria, holera, antraxul, tularemia etc.

Dintre vectorii activi fac parte păduchii, puricii, țânțarii, flebotomii, căpușele, care sunt gazde intermediare. În organismul lor patogenii cunosc o serie de procese biologice, de exemplu, se înmulțesc, trec printr-o anumită fază a ciclului de dezvoltare, sunt transmiși transovarian câteva generații. Astfel se pot transmite agenții etiologici ai multor boli, de exemplu, malaria, encefalite, tularemia, pesta, febra galbenă, denga, leishmanioza, febra papataci, tifosul exantematic, febra butonoasă, febra Q, febra recurentă etc.

Din punct de vedere al specificității, pot fi monovalenți, de exemplu, țânțarul Anopheles maculipennis transmite paraziții din genul Plasmodium (P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale) care dau malaria, sau polivalenți, de exemplu, Pediculus humanus corporis sau Pediculus vestimenti vehiculează Rickettsia prowazeki (tifosul exantematic), Rickettsia quintana (febra de tranșee), Borrelia recurrentis sau spirocheta Obermeyer (febra recurentă).

Un alt factor de transmitere important și particular este *mâna murdară.* Microorganismele ajung pe mână prin autocontaminare, prin contact cu un om sau animal bolnav, prin intermediul altor factori de transmitere și contaminează persoana prin transmitere simplă (mână în nas, mână în gură) sau prin transmitere complexă (prin interpunerea altor factori, de exemplu, apă, alimente, obiecte). Se pot transmite agenții cauzali ai infecțiilor streptococice, stafilococice, tuberculozei, difteriei, hepatitei A, toxiinfecțiilor alimentare, dizenteriei etc.

Poarta de intrare este locul pe unde agenții patogeni pătrund în organism. Se menționează boli cu o poartă de intrare, de exemplu, rujeola, tusea convulsivă, gripa, boli cu două porți de intrare, una principală și alta accesorie, de exemplu, poliomielita (digestivă, respiratorie), bruceloza (digestivă, cutanată), boli cu trei porți de intrare, de exemplu, antra-

xul (respiratorie, digestivă, cutanată). Unele microorganisme sunt patogene numai dacă pătrund pe o anumită poartă de intrare, de exemplu, în infecțiile digestive, altele dau o patologie diferită în funcție de poarta de intrare, de exemplu, streptococul ajuns la nivelul mucoasei amigdaliene determină angina, dar la nivelul pielii produce erizipel.

În afara porții de intrare se mai poate lua în considerare și *poarta de pătrundere,* ce reprezintă nivelul la care agentul infecțios abordează organul țintă din organismul receptiv pentru care prezintă un tropism aparte. [9]

Mecanismul de transmitere include: localizarea epidemiologică specifică a microorganismului în sursa de infecție, calea de eliminare, modalitatea transmiterii, poarta de intrare, poarta de pătrundere. [1-4,8,10]

Receptivitatea. Veriga finală a lanțului infecției este gazda susceptibilă. Proporția subiecților dintr-o populație susceptibili de a fi afectați de o anumită infecție reprezintă masa receptivă.

Susceptibilitatea este invers proporțională cu rezistența pe fundalul caracteristicilor genetice și epigenetice. Rezistența față de infecție poate fi nespecifică și specifică. Apărarea nespecifică se bazează pe mecanisme funcționale de la naștere, independente de recunoașterea specifică a elementelor străine, care se declanșează în mod repetitiv și identic, ori de câte ori intervine o agresiune indiferent de natura sau structura agresorului. O singură barieră poate oferi protecție împotriva mai multor agenți potențial patogeni diferiți. Factorii rezistenței nespecifice sunt factori tisulari (de exemplu, bariere mecanice și factori fizici fiziologici, inhibitori chimici și biochimici ai agenților infecțiosi la poarta de intrare, flora normală de la nivelul tegumentelor și mucoaselor) și factori serologici de apărare nespecifică (de exemplu, celule fagocitare, celule mediatoare, complement). Apărarea specifică implică sistemul imun umoral și sistemul imun celular. Imunitatea după infecție poate fi sau nu protectivă și poate dura perioade diferite de timp. Unele boli infecțioase determină imunitate de durată, chiar toată viața (de exemplu, rujeola, poliomielita), altele conferă imunitate temporară dependentă de formele clinice (de exemplu, pertussis), altele conferă o imunitate neglijabilă sau nu dezvoltă imunitate (de exemplu, infecția cu Chlamydia), în timp ce unele dezvoltă un răspuns imun cu specificitate de tulpină (de exemplu, gripa). Pentru unele infecții, imunitatea este achiziționată numai după reinfecții repetate și diminuează dacă nu apar infecții buster (de exemplu, malaria, bruceloza). În cazul unor infecții, imunitatea este indusă împotriva infecției simptomatice, dar infecția subclinică poate încă să apară. Unii patogeni invadează sistemul imun al gazdei, îi limitează răspunsul imun față de ei și dau posibilitatea altor patogeni să invadeze gazda infectată (de exem-

plu, HIV și infecțiile oportuniste). Imunitatea poate fi dobândită natural, activ prin trecerea prin infecție sau pasiv prin anticorpii transferați de la mamă, care protejează copilul câteva luni de la naștere. Imunizarea se mai poate face artificial, activ prin vaccinare sau pasiv prin imunoglobuline și seruri imune. Imunitatea postvaccinală poate fi de lungă durată (chiar toată viața) sau de durată mai scurtă, când sunt necesare doze de rapel. Imunoglobulinele și serurile imune oferă protecție de scurtă durată. Factorii care pot crește susceptibilitatea la infecții prin perturbarea apărării gazdei includ malnutriția, alcoolismul și boli sau terapii care afectează răspunsul imun nespecific. [1,3,9]

Forme de manifestare ale procesului epidemiologic

Procesul epidemiologic îmbracă patru forme de manifestare principale: sporadică, endemică, epidemică și pandemică. Se menționează și forme de manifestare intermediare, de exemplu, sporadico-endemică, endemo-epidemică.

Forma de manifestare ***sporadică*** se caracterizează printr-un număr mic de cazuri, diseminate teritorial, care apar la intervale neregulate în timp, fără legătură aparentă între ele. Factorii procesului epidemiologic sunt reprezentați de receptivitate imunizată natural sau artificial, surse de infecție prezente în număr redus și căi de transmitere limitate. [8,9] Forma de manifestare sporadică este întâlnită în perioadele interepidemice, în cazurile unor boli cu posibilități de transmitere dar față de care s-au luat măsuri de prevenire și control eficace, în faza de eliminare a unei boli.

Forma de manifestare ***endemică*** se caracterizează prin incidență moderată, constantă în teritoriu sau într-un grup populațional, fără filiație aparentă a cazurilor, cu aspect sporadic sau de mici focare epidemice, care dispare dacă se suprimă cauza. Factorii procesului epidemiologic sunt reprezentați de receptivitate parțială, surse de infecție puține, căi de transmitere limitate, factori favorizanți prezenți care întrețin endemia, microorganisme cu agresivitate mică. [8,10]. Dacă boala este prezentă constant la un nivel ridicat și afectează în mod egal toate grupele de vârstă, se consideră hiperendemică. Dacă boala afectează majoritatea populației infantile în timp ce la adulți este evident mai rară, se consideră holoendemică. [2]. Pentru multe infecții endemice prevalența rămâne mai mult sau mai puțin constantă în timp, în măsura în care nu apar schimbări în strategiile de intervenție sau de prevenție. Prin prevenție sau intervenție se poate ținti eliminarea unei boli endemice dintr-o populație. Eliminarea apare dacă nu mai există circulație naturală a unui patogen într-o populație. Eradicarea se obține dacă un patogen nu mai circulă deloc în populația umană (la nivel mondial). Variola este singura boală infecțioasă care a fost eradicată până în prezent.

Multe boli infecțioase endemice au rate ale incidenței cu fluctuații sezoniere. Sezonalitatea se datorește condițiilor climatice, care influențează supraviețuirea patogenilor în mediul înconjurător și modelele de contacte umane, care fluctuează datorită modelelor de activitate (de exemplu, vacanțe școlare, începerea grădiniței sau a școlii). [1]

Forma de manifestare ***epidemică*** se caracterizează printr-un exces de cazuri, înregistrat într-o regiune sau o comunitate pentru o perioadă de timp specificată. Factorii procesului epidemiologic constau într-o receptivitate mare, surse de infecție numeroase, căi de transmitere optime, factori de mediu modificați, dezechilibru între gazdă și microorganism (creșterea expunerii și susceptibilității gazdei, sporirea numărului și virulenței agentului). [3,4,8,10]. Epidemicitatea este astfel în relație cu frecvența obișnuită a bolii în aceeași arie, într-o populație specificată, în același sezon al anului. Un singur caz al unei boli transmisibile absentă mult timp dintr-o populație sau prima invazie a unei boli, necunoscută anterior în acel teritoriu, necesită raportare imediată și investigare în teren amănunțită; două cazuri ale unei astfel de boli asociate în timp și spațiu pot fi o evidență suficientă pentru a fi considerate o epidemie. [2]

Aspecte ale formelor de manifestare ale procesului epidemiologic sunt sugerate și de rata de bază a reproducerii care, după cum s-a amintit, reprezintă numărul mediu de persoane infectate direct, de un caz infecțios, în timpul perioadei sale de contagiozitate, când intră într-o populație susceptibilă (R_0). Dacă R_0 <1, fiecare val nou de infecție în populație va consta în mai puține persoane infectate decât valul precedent, infecția nu poate invada populația, boala va dispărea. În consecință, mecanismele de control al infecției nu mai sunt necesare, nefiind cost-efective.

Dacă R_0 = 1, va fi infectat aproximativ același număr de persoane tot timpul și boala va deveni endemică. Dacă R_0 >1, fiecare persoană contagioasă va infecta în medie mai mult de o persoană nouă, va rezulta un număr de persoane infectate în continuă creștere, ca urmare patogenul va invada acea populație, generând o epidemie. Această situație implică măsuri de control necesare pentru a preveni sau întârzia epidemia. [Fig. 14]

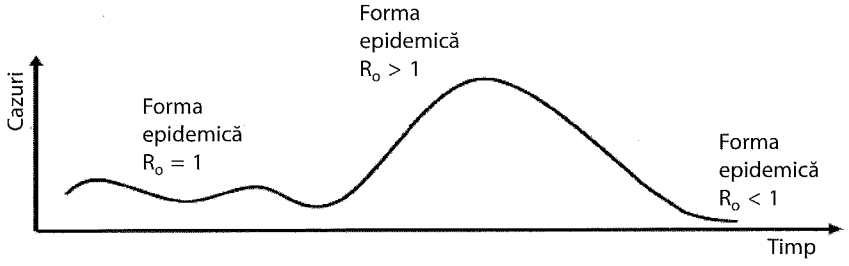

Fig. 14. Forme de manifestare ale procesului epidemic.

În condițiile conceperii unui program de vaccinare, trebuie să fie luată în considerare această rată. După cum s-a menționat, rata de bază a reproducerii înseamnă că, în medie, R_0 contacți vor fi infectați de cineva care are infecția. Prin vaccinare crește numărul de persoane imune în populație și, în consecință, R_0 diminuează. Cu cât R_0 a unei boli este mai mare, cu atât acoperirea vaccinală trebuie să fie mai mare.

Pentru generalizare, se poate presupune că o proporție p din populație a fost deja vaccinată. Astfel, din R_0 persoane care ar fi fost infectate de către un caz contagios, $p \times R_0$ vor fi protejate și nu vor fi infectate. Numărul de persoane care va fi infectat de către un bolnav este în medie de $R_0 - p \times R_0$. Pentru siguranța că boala nu va evolua epidemic, trebuie ca numărul de cazuri secundare să fie în medie mai mic de 1. Numărul de cazuri generate de o persoană infectată trebuie să fie $R_0 - p \times R_0 < 1$, ceea ce este echivalent cu $R_0 - 1 < p \times R_0$, de unde $p > R_0 - 1 / R_0 = 1 - 1 / R_0$. Aceasta poate fi o formulă fundamentală pentru protecția vaccinală. Pentru a preveni epidemia determinată de o boală prevenibilă prin vaccinare, proporția populației care trebuie vaccinată este mai mare decât 1 minus inversul ratei de bază a reproducerii. Important de reținut este că acest nivel de acoperire vaccinală nu va preveni toate cazurile secundare ale bolii. Dacă vaccinarea nu este realizată în proporție de 100%, totdeauna vor fi câteva cazuri secundare sau chiar terțiare de la surse nou introduse. De subliniat că la acest nivel de acoperire vaccinală nu pot fi epidemii reale în populație și orice focar apărut în jurul unui caz infecțios va dispărea de la sine. Nivelul imunității într-o populație care previne apariția epidemiei (chiar dacă unele transmiteri mai apar) se numește imunitate de grup („herd immunity"). Ea sugerează că nu este necesar să vaccinezi întreaga populație ca să elimini o boală infecțioasă. [4]

Pandemia se referă la o epidemie care s-a răspândit pe o arie geografică întinsă (peste mai multe țări sau continente), afectând de obicei un număr mare de persoane, evoluând o perioadă variabilă de timp. Factorii procesului epidemiologic se caracterizează printr-o receptivitate generală, surse de infecție multe și mobile, căi de transmitere optime, factori favorizanți prezenți, microorganisme noi sau care reapar în teritoriu. [3,8,10]

Aspectele prezentate despre procesul infecțios, procesul epidemiologic vin să pună bazele unui raționament epidemiologic care, după cum spunea George Wills Comstock, este arta de a trage niște concluzii rezonabile pornind de la niște date imperfecte.

BIBLIOGRAFIE

1. Krämer A., Akmatov M., Kretzschmar M., Principles of infectious disease epidemiology. In Krämer A., Kretzschmar M., Krickeberg K. (eds.), Modern infectious disease epidemiology. Springer Science + Business Media, New York, 2010, p. 85-99.
2. Last J.M. (ed.), A dictionary of epidemiology, 4th ed. Oxford University Press, New York, 2001.
3. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/], Principles of Epidemiology in Public Health Practice - An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics, 3rd ed. SELF-STUDY, Course SS1000, U.S. Department of Health and Human Services, CDC, Office of workforce and career development Atlanta, GA 30333, 2011. Available from: http://web1.sph.emory.edu/epi-courses/SS1000_Principles_of_ Epidemiology_Self_Study_Course.pdf.
4. Giesecke J., Modern infectious disease epidemiology, 2nd ed. Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, 2002.
5. Ivan A., Epidemiologia. În Ivan A. (ed.), Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Edit. Polirom, Iași, 2002, p. 33-47.
6. Bocșan I.S., Brumboiu I., Metode de lucru și cercetare în epidemiologie. În Ivan A. (ed.), Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Edit. Polirom, Iași, 2002, p. 63-85.
7. Gordis L., Epidemiology, 5th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2014.
8. Teodorovici G., Epidemiologia bolilor transmisibile. Edit. Medicală, București, 1978.
9. Bocșan I.S., Epidemiologia generală a bolilor infecțioase. În Bocșan I.S. (ed.), Epidemiologie practică pentru medicii de familie. Edit. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj, 1999, p. 173-223.
10. Ivan A., Procesul epidemiologic în bolile transmisibile. În Ivan A. (ed.), Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Edit. Polirom, Iași, 2002, p. 47-62.

PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE PRIN VACCINARE

Doina Azoicăi

VACCIN, VACCINARE, VACCINOLOGIE

Patologia infecțioasă a cunoscut importante modificări, de la emergența și reemergența unor boli, până la metodele de prevenție și terapie. Printre provocările remarcabile privind prevenirea maladiilor determinate de variați agenți patogeni se înscrie și vaccinarea, care s-a perfecționat în timp prin utilizarea unor preparate imunizante cu caracteristici din ce în ce mai performante, de imunogenicitate crescută și reactogenitate minimă sau absentă. [1]. Obținerea ***vaccinului ideal*** a fost și este ținta științei pe care Johanes Salk, în urmă cu decenii, a denumit-o ***vaccinologie.*** Preparatul imunizant ideal ar trebui să conțină o substanță puternic antigenică, cu eficacitate totală tradusă printr-o protecție absolută și durabilă, chiar pentru toată viața, față de unul sau mai multe structuri antigenice, cu administrare printr-o singură inoculare și care să nu producă nici o formă de reacție adversă, la toți beneficiarii. [2]

Dacă parcurgem istoria omenirii de la începuturi până în prezent vom trece prin momente cunoscute ca *etapele tranziției epidemiologice a lui Abdel R. Omran.* Sunt delimitate în timp și spațiu elemente importante ale existenței umane de la etapa inițială numită a pestilenței, dominată de riscurile infecțioase majore (pandemiile devastatoare de holeră, pestă, gripă), la etapa actuală, dominată de consecințele acțiunii unor factori nesanogeni generați de stilul de viață modern. [3]. Ceea ce este confirmat încă de la lansarea acestui model de predicție a evoluției bolilor, etapa a V-a în care ne situăm în prezent este caracterizată prin intricarea cau-

zelor neinfecțioase și a celor infecțioase în contextul fenomenului tot mai pregnant de emergență și reemergență a factorilor de risc infecțioși (cancerul de col uterin prin cauzalitatea demonstrată a virusului *Papilloma* uman – HPV, cancerul hepatic primar în relație cu infecția cu virusul hepatitei B, cancerul gastric și infecția cu *Helicobacter pylori*, ateroscleroza și progresia acesteia în contextul infecțiilor cu *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori* sau Cytomegalovirus etc.).

Descoperirea și utilizarea vaccinurilor a constituit cel mai mare progres în lupta cu bolile infecțioase, vaccinarea permițând crearea unei apărări eficiente și de durată a organismului față de agresiunea diverșilor agenți patogeni. Demonstrarea eficienței acestei metode pentru prevenirea unor boli cu un risc mare de deces sau sechele s-a realizat în decursul mai multor secole, iar rezultatele au meritat eforturile considerabile pentru obținerea de preparate vaccinale cât mai eficiente și mai puțin nocive. Cu peste trei decenii în urmă, Organizația Mondială a Sănătății, considerând insuficientă practicarea vaccinării doar la 5% dintre nou-născuți, a lansat cea mai importantă strategie mondială în domeniul sănătății reprezentată de Programul Extins de Imunizare (PEI). În prezent, în pofida unui curent din ce în ce mai răspândit anti-vaccinare, nejustificat și periculos pentru securitatea mondială față de riscul infecțios, un procent important dintre copiii lumii este protejat față de bolile preventibile prin vaccinare. Ca o componentă importantă a acestei strategii globale, în fiecare țară, inclusiv România, derularea consecventă a Programelor Naționale de Imunizare (PNI) a determinat mari reușite în domeniul prevenirii unor boli ca: poliomielita, difteria, tetanosul, tusea convulsivă, rujeola, formele invazive cu localizare meningeală de tuberculoză manifestate la vârsta copilăriei etc.

Consecință a aplicării măsurilor de vaccinare, în România numărul cazurilor de poliomielită a scăzut de la 125 în 1980, la absența oricărui caz începând cu anul 2000. Dacă, în 1970, se înregistrau la nivelul întregii țări peste 124 000 de cazuri de rujeolă și 19 203 de cazuri de tuse convulsivă, după numai trei decenii, în anul 2000, numărul acestora a scăzul la 35, respectiv 493 de cazuri. Relaxarea programelor de vaccinare, fie prin refuzul populației sau datorită unor sincope în asigurarea la timp și în doze suficiente de vaccin, a determinat ca România să treacă prin etape dificile de reemergență a rujeolei, documentată de declanșarea unor epidemii. Evenimentele epidemiologice înregistrate în anii 2016, 2017 și 2018, cu producerea a 14 701 cazuri de îmbolnăvire, din care 59 de decese (13 iulie 2018), subliniază rolul menținerii unei politici consecvente privind protejarea populației prin vaccinare. [4]

Tendința actuală la nivel mondial este de extindere a strategiilor de vaccinare prin aplicarea și a altor preparate vaccinale, prin apariția unor vaccinuri noi sau prin optimizarea celor deja existente. Pot beneficia de aceste preparate atât copiii sau adulții fără probleme speciale de sănătate,

cât și, mai ales, cei care prezintă o patologie ce necesită o protecție suplimentară împotriva bolilor acute infecțioase, cum ar fi pacienții cu afecțiuni cronice respiratorii, cardiace, hepatice, renale, cancere etc. Concepția că vaccinarea este utilă numai copiilor este deja contrazisă de practica medicală și studiile efectuate în populațiile de adulți. Prevenirea bolilor, pentru care în decursul timpului medicina a găsit posibilități optime de apărare prin preparatele vaccinale performante, este o datorie a întregului sistem medical, dar și a populației.

Etape din istoria vaccinologiei

Este acceptat faptul că *„nu putem cunoaște complet o știință dacă nu-i cunoaștem istoria"* (Auguste Comte). [5]. Originile vaccinologiei actuale sunt situate în Antichitate și Evul Mediu, chiar dacă bazele științifice ale acesteia au fost puse mult mai recent. Tucidide menționa faptul că *„acei care au scăpat teferi după o boală contagioasă nu se mai îmbolnăvesc a doua oară"*. [2]. China și India sunt menționate ca teritorii unde a existat o practică a „variolizării" cu mult timp înainte ca ea să fie descoperită și conștientizată ca metodă de prevenție a bolii. Generalizarea acestei măsuri se realizează însă începând cu secolul al XVII-lea, prin utilizarea unor pulberi obținute din crustele recoltate de la bolnavi și care erau administrate prin inhalare, la nivelul narinelor, sau care erau ingerate. Ulterior, în India și țările caucaziene a fost introdusă metoda injectărilor multiple a puroiului de la nivelul pustulelor bolnavilor de variolă. Un moment important este introducerea și în Europa a acestor practici utilizate în Asia. În secolul al XVIII-lea, J. Maittland, prin susținerea soției ambasadorului englez în Turcia, face cunoscută metoda variolizării în Anglia, chiar dacă aceasta a fost utilizată inițial la condamnații la moarte. Ulterior, metoda a fost extinsă și la alte grupuri din populație, cu toate riscurile posibile de inducere, la unele persoane, a formelor grave soldate cu deces. O etapă importantă o reprezintă constatarea lui Edward Jenner, care evidențiază faptul că persoanele care se îmbolnăveau de variola vacilor (Cowpox) nu mai dezvoltau variola umană (Smallpox). Data de 14 mai 1796 este un moment de referință în vaccinologia modernă, prin efectuarea primei vaccinări anti-variolă, care a constat în inocularea copilului James Phips cu lichid din pustulele prezente pe tegumentele mâinii unei mulgătoare, Sarah Nelms. Un contact ulterior al acestuia cu puroiul din pustulele variolice nu a provocat infecția naturală. Publicarea de către Jenner, în anul 1798, a lucrării *„An inquiro into the causes and effects of variole-vaccinae"* a deschis era ***vaccinoprevenției,*** iar termenul de ***vaccin*** a derivat din denumirea virusului *Vaccinia,* care s-a dovedit a produce imunitate încrucișată cu virusul variolei. După mai multe etape

parcurse în imunizarea împotriva variolei, s-a ajuns la utilizarea vaccinului reprezentat de o suspensie glicerinată de virus viu vaccinal, prezent în conținutul pustulelor dezvoltate pe pielea vițeilor și, ulterior, obținerea unui preparat liofilizat cu accesibilitate mai crescută și în cantități tot mai mari. Metoda vaccinării prin scarificare a fost considerată un succes, deschizându-se perspectivele eradicării acestei maladii prin strategia lansată în 1950 de către Organizația Panamericană a Sănătății. Programul relansat în 1967 a avut o finalitate fericită prin înregistrarea ultimelor cazuri de boală în 1977 și declararea eradicării variolei cu ocazia celei de a XXXIII-a Adunări Mondiale a Sănătății din luna mai a anului 1980.

În țara noastră, primele variolizări empirice au fost înregistrate în anul 1780 în Țara Românească. Vaccinarea anti-variolă s-a practicat din 1800 în Muntenia, ulterior în Transilvania (1801) și Moldova (1804).

Ultimele decenii sunt marcate de schimbări majore privind structura preparatelor vaccinale bazate pe descoperiri în domeniul tehnologiilor biopreparatelor și cercetărilor de genetică moleculară. Odată cu introducerea în practica medicală a ingineriei genetice (1973), a aplicării metodelor de secvențiere a genomului diverselor organisme (1977, secvențierea acizilor nucleici; 1995, secvențierea genomului de *Haemophilus influenzae*; 1996, secvențierea completă a genomului de levura; 2001, secvențierea completă a genomului uman), a fost deschisă o nouă eră, a vaccinurilor recombinante genetic. Pe lângă vaccinurile polizaharidice, cele conținând acizi nucleici sau vaccinurile care introduc vectori de transport ai unor componente care stimulează țintit imunitatea celulară, vaccinurile combinate reprezintă un pas important în atingerea deziderатului de a fi, în viitorul apropiat, beneficiarii vaccinului ideal (un preparat vaccinal care să realizeze simultan protecția față de mai multe structuri antigenice, într-o singură inoculare, printr-o protecție înaltă și de lungă durată, cu un grad crescut de siguranță prin absența unor manifestări indezirabile imediate sau la distanță). După anul 2000 s-au făcut progrese remarcabile în vaccinologie, prin obținerea și introducerea ***vaccinurilor combinate.*** Prin utilizarea mai multor componente antigenice într-un singur vaccin, s-a redus considerabil numărul de prezentări la medic și, totodată, s-a reușit obținerea unei acoperiri vaccinale favorabile, printr-o singură injectare. Aceste preparate au atins o imunogenicitate similară cu a vaccinurilor monocomponente administrate simultan și au demonstrat, totodată, o bună adaptare la programele de vaccinare moderne, fără „suprasolicitarea" sistemului imun al copilului. S-a obținut în același timp o importantă diminuare a expunerii la proteinele și polizaharidele vaccinale în exces, acestea fiind înlocuite cu componente înalt imunogene și mai puțin reactogene (ex.: componenta pertussis acelulară *vs.* celulară). [6]. La întrebarea dacă vaccinurile combinate sunt necesare, răspunsul a fost argumentat prin nevoia de noi strategii de imunizare pentru: vaccinarea extinsă față de infecția cu virusul hepatitei B; introducerea vaccinului anti-Haemophilus

influenzae tip b; interesul crescând pentru reimunizarea adulților față de difterie-tetanos și tusea convulsivă printr-un preparat adecvat (dtaP); trecerea de la vaccinarea anti-poliomielită cu vaccin viu atenut (OPV), la cel inactivat (IPV); noi vaccinuri cu administrare simultană cu preparatele din schema de vaccinare a copiilor, cum ar fi vaccinurile anti-Streptococcus pneumoniae și anti-menigococ. [Tabelul I]. [1,7]

TABELUL I Date importante din evoluția și dezvoltarea diferitelor vaccinuri [1,7]

	Anul	Primul vaccin anti-
Secolul XVIII	**1798**	Variolă
Secolul XIX	**1885**	Rabie
	1896	Febră tifoidă
	1896	Holeră
Secolul XX	**1923**	Difterie (anatoxină)
	1926	Tetanos (anatoxină)
	1926	Tuse convulsivă (vaccin corpuscular celular)
	1927	Tuberculoză
	1936	Febră galbenă
	1944	Gripă (primul vaccin eficient populațional)
	1955	Poliomielită (vaccin inactivat – Jonas Salk)
	1962	Poliomielită (vaccin viu atenuat – Albert Sabin)
	1963	Rujeolă
	1967	Parotidită
	1969	Rubeolă
	1974	Varicelă
	1977	Streptococcus pneumoniae (vaccin polizaharidic)
	1978	Meningococ (vaccin polizaharidic)
	1981	Hepatită B (vaccin derivat plasmatic) Tuse convulsivă (vaccin acelular)
	1985	Haemophilus influenzae b (vaccin polizaharidic)
	1986	Hepatită B (vaccin recombinant genetic)
	1987	Haemophilus influenzae b (vaccin conjugat)
	1992	Encefalită japoneză
	1995	Hepatită A
	1998	Rotavirus
	2000	Streptococcus pneumoniae (vaccin conjugat – 7 valențe)
Secolul XXI	**2001**	Hepatită A și B (vaccin combinat)
	2002	Rotavirus
	2005	Difterie – tetanos – tuse convulsivă (acelular) – poliomielită (inactivat) – hepatită B (vaccin combinat) Meningococ A,C,Y,W135 (vaccin conjugat) Rujeolă – rubeolă – parotidită – varicelă (vaccin combinat)
	2006	Rotavirus (vaccin viu atenuat pentavalent) Papillomavirus uman (HPV) Herpes-zoster

TABELUL I *Continuare*

Anul	Primul vaccin anti-
2007	Gripă (vaccin virus aviar H5N1)
2009	Streptococcus pneumoniae (vaccin conjugat – 10 valențe)
2010	Streptococcus pneumoniae (vaccin conjugat – 13 valențe)
2013	Meningococ B (primul vaccin metoda „revers vaccinology") Gripă (vaccin recombinant înalt purificat proteină de tip „egg-free")

ASPECTE DE ETICĂ ÎN PRACTICA VACCINĂRII

Eradicarea variolei certificată de Organizația Mondială a Sănătății în anul 1980, cât și perspectivele optimiste de eradicare, în viitorul apropiat, a poliomielitei, ținerea sub control a altor boli, ca rujeola, difteria, tetanosul, tusea convulsivă, care au constituit în secolele anterioare o amenințare reală asupra sănătății și vieții, au încurajat dezvoltarea vaccinologiei ca știință pentru obținerea unor preparate cu un grad înalt de protecție specifică și un risc cât mai redus pentru individ în urma aplicării schemelor de vaccinare. [8]

Cu toate avantajele demonstrate în sute de ani de utilizare a vaccinurilor, inițial obținute prin tehnici empirice și recent prin tehnologii avansate bazate pe cunoștințele medicinei moleculare, aplicarea principiilor de etică a generat totodată apariția unor controverse în ceea ce privește acceptul de către populație a imunizărilor impuse sau obligatorii. Există conflicte inevitabile între drepturile individului și interesele societății în realizarea imunizării pentru asigurarea unei acoperiri vaccinale apropiate de valoarea ideală care, în mod științific, atestă protecția populației față de agresiunea unor microorganisme. Verweij și Dawson semnalau în 2004 faptul că trebuie luate în considerare aspectele etice ale programelor de imunizare populațională [9], întrebând: ***„cum ar trebui să fie decisă includerea unui nou vaccin?"*** sau ***„în ce condiții este acceptabilă imunizarea obligatorie?"***

În acest sens, au fost formulate 7 principii etice care trebuie să stea la baza politicilor de vaccinare la nivel populațional:

1. Trebuie vizate pentru a fi prevenite prin vaccinare bolile infecțioase grave.
2. Fiecare vaccin trebuie să fie sigur și eficient.
3. Riscul asupra indivizilor trebuie minimizat.
4. Raportul risc/beneficiu al programului trebuie să fie favorabil comparativ cu programele alternative.
5. Beneficiile și riscurile trebuie să fie corect distribuite.
6. Participarea voluntară trebuie să constituie un scop principal în aplicarea imunizării.
7. Încrederea populației trebuie să fie prețuită și protejată.

Aspectele etice referitoare la vaccinuri sunt particulare și mult diferite de cele care vizează alte medicamente. Considerațiile etice legate de vaccinare se referă la modalitatea de construire și desfășurare a trialurilor clinice, cât și la cele din post-marketing, care vizează siguranța și distribuția vaccinurilor. Amenințarea unor posibile pandemii viitoare sau a bioterorismului reprezintă argumente care susțin necesitatea unor revizuiri cuprinzătoare ale aspectelor etice privind prevenția prin vaccinare. Acestea se pot baza pe analiza etapelor parcurse în obținerea vaccinurilor, de la primul stadiu al cercetării, la introducerea unui nou preparat imunizant în programele naționale de vaccinare, prin administrarea la populații care frecvent fac parte din categoria grupurilor vulnerabile.

Prevenție *versus* tratament. În contrast cu medicamentele sau alte intervenții medicale, vaccinurile acționează pentru a preveni boala și nu pentru a o trata.

Etica prevenției diferă în mare măsură de cea a tratamentului, iar cei mai importanți factori sunt asociați cu semnificația diferită a riscului.

Abordând aspectele etice din punctul de vedere al tratamentului, considerăm că, atunci când tratezi o boală, riscurile sunt limitate la 2 mari categorii: risc asociat cu un anumit tratament (o anumită medicație) și risc asociat cu lipsa aplicării unui tratament (riscul care apare ca urmare a faptului că nu se acționează în conformitate cu situația clinică dată). Aceste riscuri trebuie puse în balanță cu posibilele beneficii anticipate. O decizie de tratament se va lua pe baza evaluării tuturor opțiunilor din perspectiva riscurilor și a beneficiilor, toate comparate cu consecințele neluării nici unei atitudini. Etica prevenției ne determină să considerăm că, atunci când este aplicată decizia de prevenire a unei boli prin vaccinare, evaluarea riscului ca urmare a lipsei de acțiune este mult mai complexă, deoarece, în această situație, trebuie estimate consecințele evoluției bolii. Este de luat în considerare și probabilitatea ca boala să se producă chiar dacă, ca urmare a realizărilor privind preparatele imunizante din ultimele decenii, incidența multor boli prevenibile prin vaccinare a scăzut semnificativ, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în dezvoltare.

Discutând apectele privind ***etica prevenției*** și cele de ***etică a tratamentului,*** apreciem că principalele diferențe între cele 2 categorii constau în faptul că: prevenția are importanță atât la nivel individual, cât și la nivelul societății în ansamblu, în timp ce tratamentul nu poate fi privit din această ultimă perspectivă mai largă. Totodată, aspectele legate de dreptate și alocarea unor resurse insuficiente au relevanță etică predominant în luarea deciziei terapeutice.

Ca măsură de prevenție, vaccinarea necesită suprapunerea autonomiei individului cu interesele societății, iar consecința etică a acestor valori duale fiind imunitatea de grup (*„herd immunity"*) care reprezintă protecția populației (împotriva unei boli), instalată ca urmare a unei rate crescute a vaccinării și având ca rezultat întreruperea sau reducerea circulației agentului patogen în comunitate. Persoanele nevaccinate

suportă unele beneficii prin „imunitatea de grup", creându-se o potențială problemă etică a persoanelor *„free-riders"*, acestea reprezentând persoane care beneficiază de pe urma programelor de vaccinare, fără asumarea personală a vreunui risc legat de administrarea directă a vaccinului.

Vaccinarea și populațiile țintă. Copiii sănătoși reprezintă cel mai mare grup țintă pentru vaccinare. Copiii sunt vulnerabili din punct de vedere etic, deoarece ei nu-și pot utiliza propria autonomie pentru a estima riscurile și beneficiile vaccinării. În întreaga lume, majoritatea vaccinurilor este recomandată copiilor aflați în primele luni sau ani de viață. Părinții sau aparținătorii legali ai acestora trebuie să fie capabili de a face față unui volum mare de informații, de multe ori contradictorii, legate nu numai de vaccinuri, ci de toate aspectele care vizează îngrijirile medicale ale copilului, fiind nevoiți să ia decizii în interesul acestuia. Copiii care primesc vaccinuri sunt sănătoși, cel puțin în ceea ce privește boala pentru care este administrată vaccinarea. Administrarea de rutină a vaccinării este amplificată, în unele țări, de legile care impun vaccinarea ca o condiție pentru frecventarea unor colectivități, cum ar fi cele de preșcolari și școlari. Această atitudine de obligativitate explică răspândirea pe scară largă a panicii, generată adesea de rapoartele privind îngrijorările reale sau bănuite legate de siguranța vaccinului. Din altă perspectivă însă, lipsa unor reglementări poate duce la neîndeplinirea acțiunilor de vaccinare, în acord cu nevoia de acoperire vaccinală, ceea ce creează goluri imunitare și, implicit, crește riscul producerii unor epidemii a căror consecințe sunt suportate tot de populația vulnerabilă (sugari, copii) nevaccinată.

Un aspect esențial este ***comunicarea*** între furnizorii de îngrijiri medicale și recipienții de vaccin (sau aparținătorii acestora) privind ***necesitatea, beneficiile*** și ***riscurile*** vaccinării, precum și obținerea consimțământului.

Cercetarea de noi vaccinuri. Conform istoriei moderne a vaccinurilor, dezvoltarea cu succes a unui nou produs se bazează pe colaborarea între medicina dezvoltată în mediul academic și industria farmaceutică. Expertiza și infrastructura fiecărui grup de cercetare contribuie la trecerea de la cercetarea fundamentală, la dezvoltarea și testarea clinică a unui nou preparat vaccinal. Suportul financiar pentru astfel de activități provine din: fonduri de investiție; cercetări sponsorizate de guvern; grupuri filantropice interesate de dezvoltarea vaccinurilor. Scopul este dezvoltarea unui vaccin sigur și eficient. Fiecare partener care participă la cercetarea vaccinurilor trebuie să-și respecte obligațiile și să fie conștient de utilitatea muncii desfășurate în scopul unic de a salva vieți și de a preveni suferințe. Parteneriatul de cercetare devine și mai complex atunci când include testarea clinică în țările aflate în curs de dezvoltare și contribuția unor cercetători locali în acest domeniu. Aceste colaborări aduc și expertiza țărilor care nu posedă o infrastructură puternică de cercetare medicală.

Controverse etice sunt legate și de design-ul trialurilor clinice, mai ales în țările în curs de dezvoltare. Un exemplu menționat frecvent în

literatura medicală [10,11] este reprezentat de trialurile desfășurate pentru cercetarea vaccinului împotriva infecției HIV, derulate în țări în curs de dezvoltare. Nivelul și durata îngrijirilor de sănătate de care pot beneficia subiecții participanți la studiu și care au fost infectați cu HIV în timpul derulării trialului pot fi diferite, de la tratamentul pe toată viața cu medicație antiretrovirală de ultimă generație (tratament uzual pentru țările dezvoltate, dar, practic, puțin disponibil în cele mai multe regiuni subdezvoltate economic ale lumii), până la tratamentul aplicat curent în țara în care se desfășoară trialul (acest nivel de îngrijire fiind adesea sub nivelul țării care sponsorizează cercetarea).

Un alt criteriu în aplicarea principiilor etice în stabilirea populației pe care se desfășoară cercetarea unui vaccin candidat este ca aceasta să fie cât mai asemănătoare posibil cu grupurile care vor primi vaccinul după obținerea licenței de utilizare. Nerespectarea acestui principiu poate duce la periclitarea introducerii cât mai rapide a preparatului și, pe de altă parte, poate genera erori sistematice în interpretarea rezultatelor cercetării.

Recomandarea de vaccinare. La nivel mondial, țările se bazează pe variate modele pentru aplicarea vaccinării în populația generală, fiind stabilită de către experții în domeniu o schemă de vaccinare prin PNI. Obligativitatea vaccinării reflectă o relație uneori antagonică dintre autonomia personală (sau a părinților/aparținătorilor în cazul copiilor) și menținerea sănătății la nivelul populației generale. Vaccinarea nu este obligatorie pentru a proteja în primul rând sănătatea unui singur individ, ci pentru a se asigura limitarea transmiterii agentului patogen în populație. Unele modele etice contemporane plasează ***autonomia*** mai presus de orice considerație. În cazul vaccinării, există un argument convingător în a opta pentru imunizare, și anume beneficiile înregistrate ca urmare a ***numărului de vieți salvate și a suferințelor evitate la nivelul colectivității, care este semnificativ crescut.***

Tendințe în etica prevenției prin vaccinare. Progresele în vaccinare sunt atribuite, în primul rând, câștigurilor în domeniul cunoașterii științifice, al descoperirilor în domeniul cercetării, cât și prin crearea unor politici de sănătate publică coerente. Succesul vaccinării depinde de menținerea ***încrederii*** populației, fără de care programele de vaccinare nu pot avea succes. Totodată, menținerea încrederii populației necesită conștientizarea permanentă a faptului că cel mai mare beneficiu al vaccinării, la nivelul societății, implică în mod esențial protecția ***individului.***

STRATEGII DE VACCINARE LA NIVEL GLOBAL

Programul global de vaccinări prezintă 3 componente operaționale importante: programul extins de imunizare, programul de furnizare și

asigurare a calității vaccinurilor (Vaccine Supply and Quality) și programul de cercetarea și dezvoltare a vaccinurilor (Vaccine Research and Development). [14,15]

Obiectivele strategiilor de vaccinare:

Programul extins de imunizare (PEI) are rolul de a defini politica globală de imunizare și de a furniza sprijinul tehnic pentru țările afiliate la OMS prin Birourile regionale. ***Vaccine Supply and Quality*** se constituie ca mediator pe plan internațional între cumpărătorii de vaccinuri și fabricanții acestora, asigurând calitatea adecvată a vaccinurilor pentru toate programele naționale de imunizări, la un preț accesibil. ***Vaccine Research and Development*** stimulează și sprijină cercetarea și activitățile de dezvoltare a vaccinurilor, obținerea de noi vaccinuri și îmbunătățirea celor existente, furnizând baza științifică pentru utilizarea lor optimă.

Programele de imunizări din țările Europei sunt diferite, în funcție de: prioritățile epidemiologice, facilitățile asigurate de asistența medicală primară și disponibilitatea preparatelor vaccinale. Schemele de vaccinări și vaccinurile utilizate în țările din regiunea Europei sunt dinamice, cu schimbări prin introducerea de noi vaccinuri, în general în țările vestice, sau sunt determinate de modificări de ordin social și politic în zona estică. Pe lângă vaccinările cuprinse în Programul național de imunizare, există vaccinuri aplicate în condiții de risc epidemiologic (călătorii în zone endemice, sezon epidemic, calamități naturale) sau există o categorie de preparate care se administrează celor care au risc crescut pentru o anumită boală infecțioasă. În mod practic, PNI trebuie să-și adapteze conținutul în mod dinamic recomandărilor lansate de către OMS prin programul extins de imunizări.

Recomandările OMS pentru secolul al XXI-lea referitoare la bolile transmisibile sunt incluse într-un pachet de acțiuni (ținta nr. 7), astfel încât s-a prevăzut ca, până în anul 2020, să fie reduse consecințele bolilor preventibile prin vaccinare cu implicații majore asupra stării de sănătate și aplicarea sistematică a programelor de eradicare, eliminare sau control al bolilor infecțioase importante pentru sănătatea publică. [16]. Pentru regiunea Europa au fost lansate programe de eliminare a poliomielitei, tetanosului neonatal și rujeolei indigene. În cadrul acestor programe, obiectivul de întrerupere a transmiterii virusului poliomielitei trebuia să se realizeze până în anul 2000, iar din 2003 trebuia demonstrată (certificată) în fiecare țară; tetanosul neonatal trebuia eliminat până în 2005, iar rujeola indigenă până în 2007, aspect care urma să fie certificat începând cu 2010 în fiecare țară din regiune. A fost prevăzută aducerea în fază de control în țările europene, până în anul 2010, a difteriei (incidență <0,1%), hepatitei acute virale tip B (incidența noilor purtători de VHB să fie redusă cu cel puțin 80% fiecare), tusei convulsive, varicelei, formelor invazive ale infecției cu Haemophilus influenzae tip b (incidență

<1/100 000 de locuitori), sifilisului congenital (incidență <0,01‰ de născuți vii) și rubeolei congenitale (incidență <0,01/1 000 de născuți vii).

Etape istorice ale strategiilor de vaccinare. La sfârșitul anilor ***1970,*** OMS a lansat unele programe speciale care au fost implicate și în dezvoltarea de vaccinuri pentru controlul unor boli infecțioase, dintre care:

Programul de cercetare și formare în boli tropicale (Research and training in Tropical Diseases), susținut pe lângă OMS și de UNDP și World Bank, care se ocupă de malarie, leishmanioză, schistosomiază, tripanosomiază, filarioză și lepră.

Programul de control al bolii diareice, urmărind utilizarea vaccinurilor în prevenirea bolilor cu transmitere digestivă.

Programul pentru dezvoltarea vaccinurilor, susținut de OMS și UNDP, care, inițial, a avut ca obiectiv morbiditatea determinată de virusurile respiratorii (inclusiv rujeola), Denga, virusul encefalitei japoneze, bacteriile capsulate, virusurile hepatitice, virusurile Polio și tuberculoza, pentru ca, ulterior, să fie incluse lepra și bolile diareice.

Programul extins de imunizări a fost lansat de către OMS în anul ***1974,*** când acoperirea vaccinală a copiilor din țările în curs de dezvoltare era de ***5%*** pentru vaccinurile utilizate în prevenția difteriei, tetanosului, tuberculozei, tusei convulsive, rujeolei și poliomielitei. Având susținere de către United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF), World Bank și United Nations Development Program (UNDP), PEI a reușit ca până în 1990 să crească nivelul imunizărilor complete la vârsta de 1 an față de cele șase boli infecțioase la aproximativ ***80%*** din copiii eligibili, având ca rezultat reducerea morbidității și a mortalității infantile. Unul din scopurile PEI a fost ca în schema de bază de imunizare să fie introduse progresiv și alte vaccinări.

În anul ***1980,*** țările membre ale Uniunii Europene semnează strategia OMS *„Sănătate pentru toți până în anul 2000"*. Ulterior, în ***1984,*** la *„A doua conferință asupra politicii de imunizare în Europa"*, ținută la Karlovy Vary (Cehoslovacia), s-au stabilit ținte privind imunizarea și acțiunile necesare atingerii acestora, precum și ale celor din PEI. Totodată, prin această conferință s-au subliniat responsabilitățile Biroului regional OMS din Copenhaga (Danemarca) în coordonarea activităților regionale.

În anul ***1990*** are loc *„Summit-ul mondial pentru copii" (World Summit for children)*, care a reunit reprezentanți din 159 de țări ale lumii și care au fost în acord cu intensificarea eforturilor pentru îmbunătățirea stării de sănătate a copiilor lumii, a educației, a respectării drepturilor copiilor și pentru a căror realizare s-au stabilit ținte specifice ca: eradicarea globală a poliomielitei; eliminarea tetanosului neonatal și realizarea de acoperiri vaccinale de peste 90% la femeile aflate la vârsta procreării; reducerea deceselor prin rujeolă cu 95% și a cazurilor de rujeolă cu 90%; menținerea unui nivel înalt al tuturor imunizărilor (90%); reducerea ca-

zurilor de boală diareică acută la 50% la copiii sub 5 ani și a incidenței cu până la 25%; reducerea cu o treime a deceselor prin infecții respiratorii acute la copiii sub 5 ani.

În *1991* a fost lansată ***Children's Vaccine Initiative*** (CVI), având ca scop promovarea vaccinurilor și mobilizarea de resurse pentru dezvoltarea unui preparat care să aibă calitățile ideale, și anume: administrare într-o singură doză, termostabilitate, cale de administrare orală, asigurarea protecției față de un spectru mare de antigene și administrarea posibilă la un interval scurt după naștere.

Obiectivele strategice actuale ale Programului extins de imunizare. Acestea prevăd direcțiile pentru: îmbunătățirea accesului la serviciile de imunizare; extinderea utilizării tuturor vaccinurilor sigure și cu un bun raport cost/eficiență; dezvoltarea și introducerea unor noi vaccinuri; accelerarea cercetării și a eforturilor de dezvoltare a unor vaccinuri necesare mai ales în țările în curs de dezvoltare (HIV/SIDA, malarie și anti-tuberculoză); acoperirea vaccinală să constituie parte a design-ului programelor internaționale de dezvoltare. În majoritatea țărilor din Europa, au fost făcute eforturi pentru utilizarea vaccinurilor combinate, care reprezintă un beneficiu real atât pentru copil, cât și pentru familie prin limitarea injectărilor traumatizante și vizitelor la medic, pentru serviciile de sănătate prin diminuarea materialelor necesare imunizărilor și a logisticii, dar și pentru societate prin complianța populației și asigurarea unor acoperiri vaccinale optime care să permită scăderea riscului extinderii bolilor în populație.

Vaccinarea ca intervenție de Sănătate Publică. Organizația Mondială a Sănătății a prevăzut direcțiile prioritare în ceea ce privește aplicarea programelor preventionale nu numai la nivel global, dar și la nivel național. [17]. Vaccinarea este eficientă atunci când: fiecare copil, adolescent și adult are acces, în egală măsură, la imunizare furnizată prin calendarul național; mai multe persoane sunt protejate față de mai multe boli; vaccinarea și intervențiile asociate acesteia sunt susținute în condițiile unor valori sociale diferite, demografii și economii în schimbare.

Vaccinarea este considerată ca fiind importantă pentru consolidarea sistemelor de sănătate și un element major al eforturilor pentru a atinge scopurile dezvoltării în mileniul actual *(Millennium Development Goals)*. Totodată, vaccinurile ar trebui să aibă bună utilizare în îmbunătățirea sănătății populației și securității globale, iar solidaritatea în interiorul comunității mondiale trebuie să garanteze accesul echitabil pentru toate persoanele la vaccinurile de care au nevoie. De la primele imunizări realizate prin metodele empirice ale variolizării (1780) și până la momentul actual al vaccinurilor moderne bazate pe structuri obținte pe baza tehnologiilor de recombinare genetică (după anul 2000 prin introducerea vaccinurilor îmbunătățite) au trecut aproximativ 200 de ani, timp în care

amenințarea reprezentată de circulația unor microorganisme a diminuat considerabil, fiind însă înlocuită de alte provocări.

Modelul evoluției bolilor preventibile prin vaccinare [Fig. 1] este probat prin multiple exemple, care au demonstrat faptul că de la era prevaccinală până la eradicare o boală parcurge mai multe etape. [18]

După obținerea unei acoperiri vaccinale crescute, evoluția bolii înregistrează un declin semnificativ. Numărul redus de cazuri poate să atenueze vigilența populației pe fondul unor posibile creșteri ale reacțiilor postvaccinale (rare ca număr și de intensitate redusă, dar puternic mediatizate) și să scadă complianța populației la programele de vaccinare și, implicit, poate să antreneze fenomene de emergență. Revenirea încrederii populației, trecută printr-un eveniment neașteptat de recrudenscență a bolii, determină întoarcerea la o largă acceptare a imunizării și la intrarea într-o etapă finală de eradicare a maladiei. O astfel de „istorie" s-a înregistrat în Japonia când, după o perioadă de declin a cazurilor de tuse convulsivă ca urmare a imunizării cu preparatele anti-pertussis celulare, apariția unor reacții postvaccinale grave, posibile după astfel de componente antigenice administrate la copiii cu particularități de reactogenitate, a dus la încetarea imunizării. Aceasta a determinat o revenire a fenomenelor epidemice, cu înregistrarea unui număr crescut de cazuri de gravitate majoră. După anii '80, ca urmare a progreselor vaccinologiei moderne, obținerea unui preparat vaccinal conținând o componentă pertussis acelulară a readus încrederea populației și obținerea unei acoperiri vaccinale care să justifice statutul de boală ținută sub control, cu perspective de eliminare. [Fig. 2]. [19,20,21]

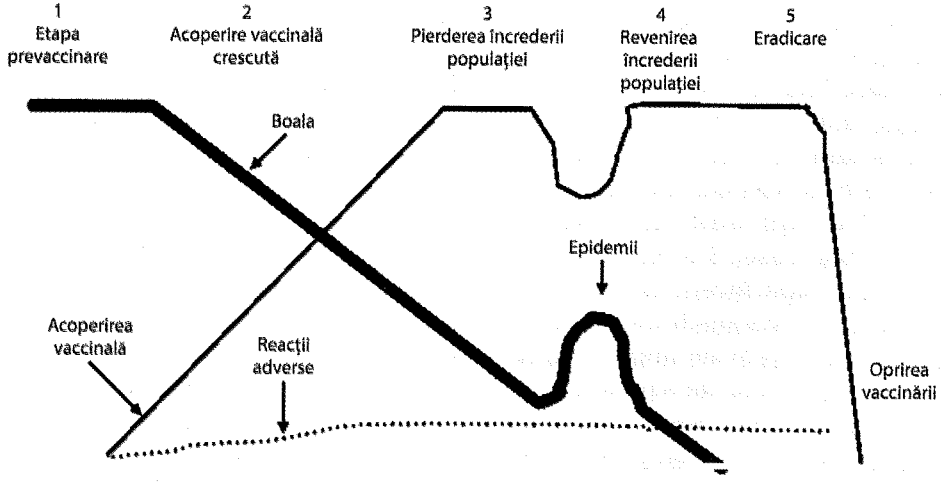

Fig. 1. Istoria naturală a bolilor preventibile prin vaccinare. [18]

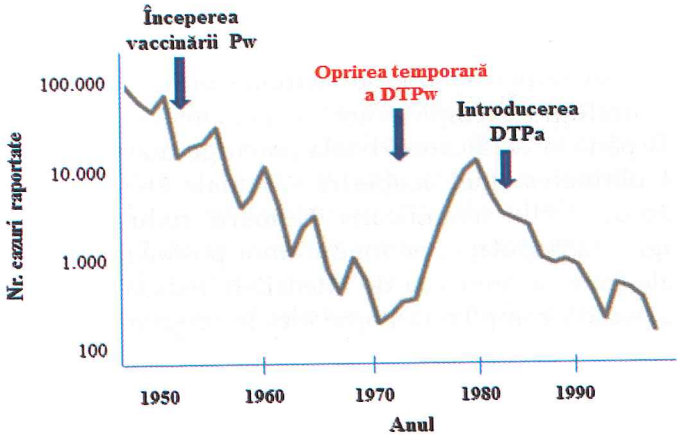

Fig. 2. Evoluția tusei convulsive în Japonia în contextul istoriei naturale a programului de imunizare. [21]

Programele de vaccinare au condus nu numai la succese din perspectiva sănătății publice, dar și la paradoxuri. Consecințele semnalate în ultimii ani au fost de rezistență și îngrijorare, ceea ce a determinat: acoperire vaccinală în scădere; perceperea vaccinurilor drept costuri și nu ca investiție în sănătate; unele guverne au devenit rezervate în alocarea de fonduri iar sustenabilitatea financiară nu mai este de la sine înțeleasă; populația devine rezervată în acceptarea vaccinurilor, chiar dacă acestea sunt furnizate gratuit. Prejudecățile au influențat negativ politica de sănătate publică, astfel încât unii părinți, dar și unii medici cu o experiență limitată în privința bolilor infecțioase, percep evenimentele adverse potențiale disproporționat de importante atunci când ele se produc. Vaccinurile au dovedit siguranță în administrare, deși, în unele cazuri, copiii pot face reacții adverse minore și de scurtă durată după vaccinare (inflamație la locul injectării). Reacțiile adverse minore sunt cu mult mai puțin grave față de consecințele și complicațiile bolilor pe care le previn. Programele de vaccinare, componentă importantă a îngrijirilor de sănătate, și-au dovedit utilitatea în reducerea morbidității și mortalității prin boli infecțioase. S-a stabilit, totodată, că, pentru a susține morbiditatea scăzută, după începerea progamelor de vaccinare este necesar să se efectueze campanii susținute educaționale, referitor la beneficiile vaccinării și, totodată, extrem de important, să se asigure o acoperire vaccinală înaltă.

În termeni de sănătate publică, cel mai valoros beneficiu pe care-l aduce vaccinarea este reprezentat de fenomenul ***imunității de grup*** (*„herd immunity", „community immunity, population immunity,* sau *social immunity"*). [22]. Acest fenomen este definit ca nivelul de protecție imunitară a unei populații față de un anumit agent patogen, ca urmare a proporției crescute de persoane devenite nesusceptibile pentru a face infecția și ca

urmare a diminuării riscului de expunere a subiecților rămași receptivi, prin întreruperea circulației microorganismului. Imunitatea colectivă este rezultatul a două componente importante: procentul crescut de persoane devenite imune prin vaccinare și, pe de altă parte, fenomenul de reducere sau întrerupere a circulației agentului patogen ca urmare a faptului că trasmiterea este exclusă prin diminuarea condițiilor optime de multiplicare și diseminare (scăderea numărului de gazde cu rol de sursă). Cu cât numărul persoanelor vaccinate este mai mare, cu atât imunitatea colectivă este considerată mai puternică, iar riscul de apariție a unor fenomene de tip epidemic este substanțial scăzut. În cazul unei imunități colective de bună calitate (de exemplu, o acoperire vaccinală de 90%), probabilitatea ca persoanele rămase receptive (contraindicate absolut sau din alte cauze care au împiedicat vaccinarea) să facă boala este extrem de mică. Acest fapt se datorează nivelului scăzut de *„reproducere efectivă"* (RE) a microorganismului, sub valoarea de 1, care este considerată valoarea prag de persistență a bolii în populație. Acest nivel RE poate fi redus dacă nivelul de *„reproducere de bază"* (R0) este foarte redus. În cazul vaccinării, proporția subiecților care trebuie vaccinați este în funcție de nivelul R0. Când se stabilește nivelul prag necesar pentru asigurarea imunității colective, se va lua în considerare nivelul RE de 1, care trebuie atins pentru a se realiza stabilizarea la o valoare minimală a incidenței bolii în populație, inclusiv cu scopul întreruperii circulației agentului patogen. În termeni matematici: nivelul de acoperire vaccinală = 1 - 1/R0 (exemplu: dacă nivelul de reproducere de bază este 2, proporția persoanelor care trebuie să fie vaccinate este 1 - 1/2 = 50%; pentru R0 = 5 nivelul este de 80%, iar când R0 este 10 dezideratul este pentru atingerea unei proporții de vaccinați de 90%). [23]

O rată de imunizarea optimă, care se poate estima cu foarte mare precizie, constituie un beneficiu atât la nivel de comunitate și de individ (absența bolii însemnând, pentru fiecare persoană și pentru familie, absența suferinței, invalidității sau chiar a riscului de deces), cât și la nivelul întregului Sistem de Sănătate Publică (scăderea incidenței bolilor infecțioase însemnând un efort financiar considerabil diminuat).

Programele naționale de vaccinare. Principiile care stau la baza introducerii unui vaccin în calendarul de vaccinări sunt: nivelul de morbiditate prin anumite boli; cost-beneficiul acțiunii de imunizare; posibilitățile financiare ale țării; existența unui sistem logistic puternic; disponibilitatea vaccinului în doze suficiente; calitatea produselor vaccinale.

Poziția OMS față de introducerea unor noi vaccinuri în schemele naționale vizează: îndeplinirea de către aceste preparate a criteriilor de calitate; să fie sigure și să aibă impact semnificativ față de boala infecțioasă, în populațiile țintă; să se adapteze cu ușurință la calendarul și intervalele de timp din Programele naționale de imunizare; să nu interfereze semnificativ cu răspunsul imun față de alte vaccinuri administrate simultan;

să fie formulate astfel încât să îndeplinească cerințele tehnice legate de refrigerare/stocare; să aibă un preț corespunzător pentru diferite piețe.

Vaccinările se realizează de către medicii din Sistemul de asistență primară a stării de sănătate, care asigură: întocmirea planului anual de vaccinări; catagrafierea persoanelor vaccinabile cu înregistrarea integrală a tuturor celor care, conform prevederilor PNI, trebuie să fie imunizați; informarea și mobilizarea populației; programarea vaccinărilor în ore special rezervate acestor acțiuni; asigurarea păstrării și manipulării în condiții optime a vaccinurilor; asigurarea instrumentarului necesar de mică utilizare; instruirea personalului medical care participă la realizarea acțiunii de vaccinare; înregistrarea corectă a datelor de vaccinare în evidențele medicale; registrul unic de vaccinări, fișa pacientului, carnetul de vaccinări; recuperarea restanțierilor în timpul cel mai scurt; urmărirea reacțiilor postvaccinale și raportarea către autoritățile de sănătate publică, conform Sistemului național de raportare a reacțiilor adverse postvaccinale. [24]

Un exemplu privind complexitatea și diversitatea strategiei de imunizare este redat prin schema de vaccinare din SUA. [Fig. 3]. [25]

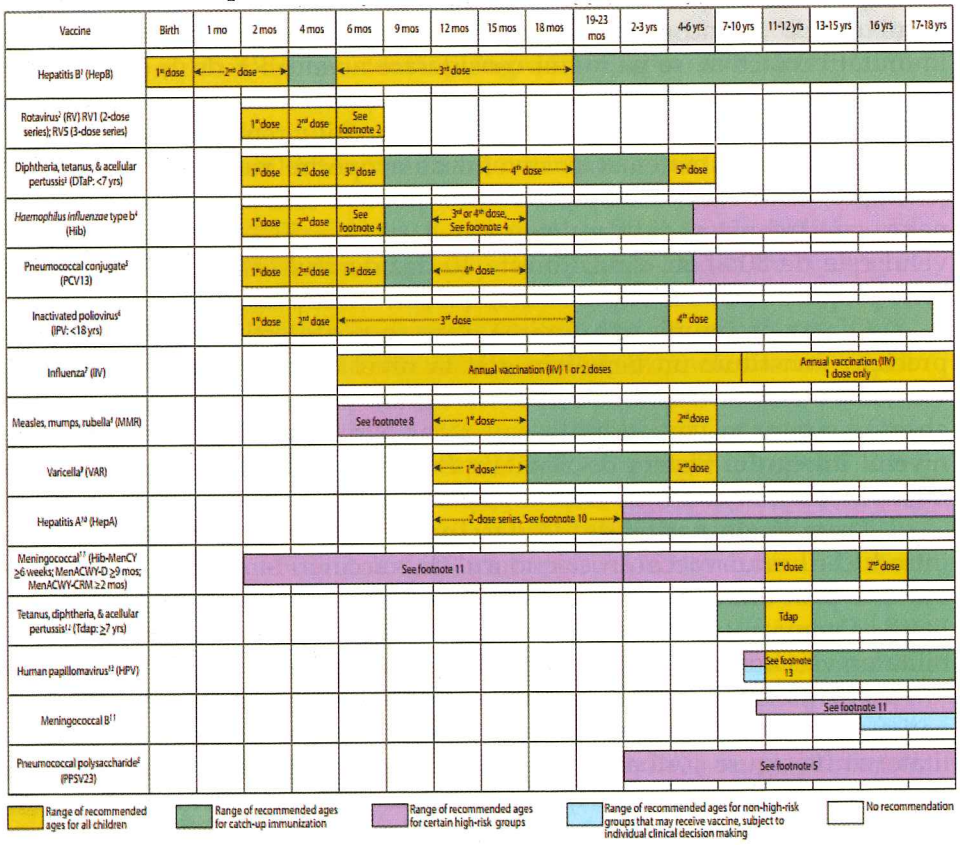

Fig. 3. Programul de vaccinare din SUA pentru copii de 0-18 ani, 2017. [25]

Acest program complex de imunizare a adus importante beneficii în scăderea morbidității și mortalității prin numeroase boli cu evoluție uneori dramatică la această categorie de vârstă, cât și asigurarea unei acoperiri vaccinale care să favorizeze fenomenul de *„herd immunity."*

În Europa, țările dezvoltate au adoptat modelul schemelor de vaccinare din SUA prin omologarea și diversificarea rapidă a programelor naționale, ceea ce a generat un decalaj important în ceea ce privește politica de sănătate publică față de țările din estul continentului. Austria, Franța, Germania, Spania, Italia, Anglia etc. au introdus încă din anii 2000 majoritatea preparatelor combinate, ajungând astfel la nivelul de imunizare rapidă și eficientă a copiilor cu vaccinuri a căror imunogenicitate este crescută și reactogenitate scăzută. Țări ca Ungaria, Slovacia, Croația etc. au parcurs acest drum cu „pași mai mici", depășind perioade de tranziție până la schemele optimale pe care le-au înregistrat la nivelul anului 2010. Bulgaria și România însă intră în categoria zonelor cu deficiențe în asigurarea acoperirii vaccinale și diversificarea ofertei de preparate combinate, cu structuri antigenice variate.

România, în anul 2010, a adoptat o schemă vaccinală care se apropie de ceea ce numim varianta optimală, dar lipsindu-i totuși numeroase componente la care populația poate să opteze în mod individual. Introducerea vaccinării anti-poliomielită cu un preparat cu structură atigenică tip inactivă care a înlocuit vaccinul viu atenuat (cu multe dezavantaje legate de riscul reacțiilor postvaccinale) a fost realizată în anul 2008, iar utilizarea vaccinului combinat cu componenta anti-Hib în anul 2010. [Tabelul II]. [26]

Tabelul II Schema de imunizare prin Programul național de vaccinare în România, 2017 (adaptat după 26)

Vârsta recomandată	Vaccin
Primele 24 de ore de viață	Vaccinare împotriva Hepatitei B* **(în maternitate)**
1-7 zile	BCG vaccin de tip Calmette Guérin **(în maternitate)**
2 luni	Vaccin hexavalent (DTPa-VPI-Hib-Hep B). Vaccin pneumococic conjugat** **(medic de familie)**
4 luni	Vaccin hexavalent (DTPa-VPI-Hib-Hep B). Vaccin pneumococic conjugat* **(medic de familie)**
11 luni	Vaccin hexavalent (DTPa-VPI-Hib-Hep B). Vaccin pneumococic conjugat* **(medic de familie)**
12 luni	Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) **(medic de familie)**
5 ani**	Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR) **(medic de familie)**
6 ani***	Vaccin tetravalent (DTPa-VPI) **(medic de familie)**
14 ani	Vaccin diftero-tetanic pentru adulți/ vaccin diftero-tetano-pertussis acelular **(medic de familie)**

* Copiii născuți din mame AgHBs negative vor fi vaccinați conform Calendarului național de vaccinare începând cu vârsta de 2 luni, fără a mai fi necesară recuperarea dozei de vaccin VHB care nu a fost administrată la naștere.

** Vaccinul pneumococic conjugat va fi inclus în Calendarul național de vaccinare în funcție de fondurile disponibile.

Particularitățile calendarelor de vaccinare din Europa constau în diversitatea schemelor de imunizare, cu diferențe uneori importante de la o țară la alta, cuprinzând vaccinuri din „antigene istorice", dar și cu structuri noi, cu o succesiune a administrărilor la vârste diferite, fiind însă remarcată extinderea utilizării vaccinurilor combinate. Explicațiile pot fi multiple, printre care: particularitățile epidemiologice de la o zonă la alta și diferențele importante economico-financiare care influențează diversitatea schemelor.

ASPECTE PRACTICE ÎN VACCINOPREVENȚIE

Bazele imunologice ale vaccinării. Mecanismele prin care vaccinarea permite asigurarea protecției specifice a organismului față de diverși agenți patogeni sunt bine cunoscute în prezent și pe baza acestora sunt aplicate noi tehnologii în scopul obținerii de preparate imunizante cu eficacitate și eficiență maximă, în absența reacțiilor indezirabile importante. [Fig. 4]. [27]

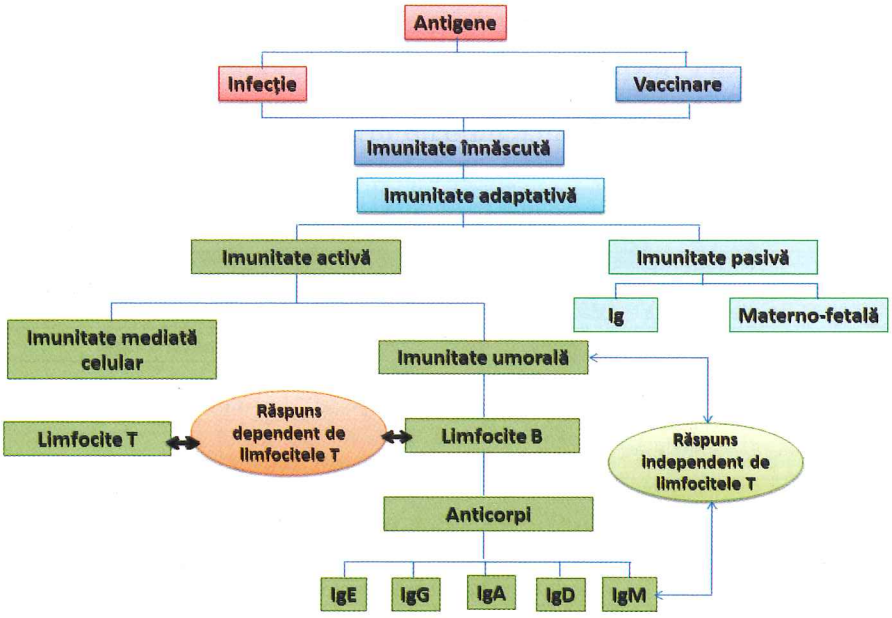

Fig. 4. Mecanismele protecției specifice a organismului. [27]

Procesele care permit protejarea individului față de infecții se integrează în sistemul imunitar, care are capacitatea să recunoască structurile *„self"* față de cele *„non self"* pentru menținerea integrității orga-

nismului. Agenții microbieni care pătrund în organismul uman pot să genereze efecte patogene ca urmare a capacității lor de virulență (invazie, proliferare, producție de substanțe nocive) atât prin structurile componente (ex., din peretele celular), cât și datorită unor produși toxici pe care-i conțin (endotoxine).

Sistemul imun are capacitatea să recunoască structurile antigenice prin activarea diverselor reacții care stau la baza **imunității înnăscute.** Aceasta generează rezistență față de invazia patogenilor, având și un rol important în conducerea activării și diferențierii răspunsului imun adaptativ. Spre deosebire de receptorii antigenici ai celulelor imune adaptative, celulele imune înnăscute recunosc prezența agenților patogeni printr-un număr de receptori distincți (PRRs – *pattern recognition receptors*), care recunosc modele specifice, conservate genetic, exprimate preferențial de agenții patogeni. O categorie importantă a acestor PRRs este reprezentată de ***Toll-like receptori,*** exprimați în primul rând pe suprafața celulei. [28]

Vaccinarea se bazează pe principiul activării memoriei sistemului imun și reactivității suplimentare în cazul contactului ulterior cu microorganismul pentru prevenirea manifestărilor patologice. ***Răspunsul imun adaptativ*** la administrarea vaccinurilor constă în producerea de anticorpi specifici protectori. Anticorpii au proprietatea de recunoaștere a structurilor antigenice, cel mai frecvent situate pe suprafața agenților patogeni (epitopi), și de a se fixa, în mod specific, prin siturile anticorpilor. Neutralizarea efectului patogen se poate realiza prin diverse modalități: anticorpii se fixează la structurile de suprafață ale antigenului sau la toxinele secretate, alții interferă cu mecanismul de aderență și de penetrare în celulele țintă, alții activează complementul pentru producerea lizei bacteriene, iar alții activează fagocitele și limfocitele pentru a fi capabile să distrugă celulele infectate. ***Anticorpii (Ac)*** sunt produși de plasmocite în urma activării limfocitelor B, după o succesiune de reacții celulare provocate prin stimularea antigenică. Numeroase ***antigene (Ag)*** au capacitatea de a activa în mod direct limfocitele B, printr-o reacție timo-independentă, dar cea mai mare parte a acestora induce o reacție imunitară complexă, făcând posibilă intervenția limfocitelor T, auxiliare în producerea de anticorpi (reacție timo-dependentă). Anticorpii cu aceeași specificitate pot aparține diverselor clase sau izotipuri, cum ar fi ***IgG, IgM, IgA*** etc., în funcție de cinetică și locul lor de producere. Aceștia pot fi liberi în plasmă (IgG, IgM) sau sunt fixați de suprafața diverselor celule (limfocite sau celule fagocitare). Cantitatea și repartiția diverselor tipuri de Ac evoluează în funcție de perioada care se succedă stimulării antigenice. Astfel, IgM sunt imediat prezente după infecție și nivelul lor crește înainte de cel al IgG și IgA. Producerea de IgG și IgA necesită prezența celulelor T auxiliare, după specificitatea și afinitatea pentru Ag, cu eficacitate protectivă mult mai crescută. Anticorpii evoluează în cursul

vieții, astfel încât nou-născuții au un registru destul de limitat al acestora la naștere, dar care crește cu ocazia contactelor cu mediul extern (flora bacteriană saprofită, virusurile etc.) sau prin vaccinare. ***Celulele prezentatoare de antigen*** (***CPA,*** care aparțin liniei macrofagelor, celule dendritice) se activează în prezența unui agent patogen sau a unui vaccin, captează bacteriile prin dezvoltare extracelulară și le degradează prin fagolizozomi în peptide. Dintre acestea o parte se va lega specific la Ag de clasa a II-a, ale ***Complexului Major de Histocompatibilitate (CMH).*** Totodată, CPA captează celulele infectate sau distruse de către virusuri sau bacterii cu dezvoltare intracelulară, la care peptidele constitutive se asociază la antigenele de clasa I ale CMH. ***Limfocitele T auxiliare (Ta) CD4+*** recunosc peptidele antigenice asociate la moleculele HLA de clasa a II-a la suprafața CPA, ca urmare a unui receptor pentru antigen, receptor al celulelor T ***(RTC).*** Astfel că limfocitele ***Ta*** sunt în mod egal stimulate prin interleukina 1 (IL-1) și printr-o serie de alte molecule produse de către macrofagele sensibilizate. Aceasta este urmată de o producție autocrină de limfocite CD4 auxiliare, de diverse interleukine având ca funcție activarea unor compuși ai sistemului imunitar, cum ar fi: IL-2, factorul de creștere a limfocitelor T, stimulul de proliferare a limfocitelor T CD4+ și CD8+ citotoxice, interferonul gama, care contribuie în mod important la activarea funcțiilor bactericide ale celulelor monocitare, macrofagice și a funcțiilor antivirale ale limfocitelor T CD4+ și CD8+ efectoare. Limfocitele ***Ta***CD4+ favorizează totodată diferențierea limfocitelor B în plasmocite și comutarea izotipică a Ac. Numeroase limfocite T vor persista și vor fi astfel suportul memoriei imunitare T-dependente. ***Limfocitele T citotoxice (Tc) CD8*** recunosc peptidele prezentate de către moleculele CMH clasa I situate la suprafața tuturor celulelor nucleate ale oganismului. Numai celulele infectate pot prezenta peptidele provenite de la agentul infecțios, pe celulele CMH de clasa I. Limfocitele ***Tc*** sunt, de asemenea, susceptibile de distrugerea in vivo a celulelor infectate de către virusuri sau bacterii cu dezvoltare intracelulară. Răspunsul lor la antigenele virale cu potențial citotoxic sunt stimulate de către TaCD4+ (citotoxicitate T-dependentă). ***Limfocitele B (LB)*** generează imunoglobulinele de suprafață capabile de distrugerea antigenelor infecțioase. După internalizarea antigenelor, aceste LB vor exprima pe suprafața lor un peptid antigenic asociat la CMH de clasa a II-a. Limfocitele TaCD4+ recunosc aceste structuri prezentate la suprafața LB și favorizează, de asemenea, selecția clonală și conversia LB, cât și conversia LB producătoare de IgM în limfocite producătoare de IgG sau IgA. Limfocitele B pot să se diferențieze în plasmocite care produc și secretă anticorpi (totdeauna IgM la debut). Un mecanism de maturare a afinității crește producția de anticorpi IgG sau IgA. Această proprietate va fi conservată de către celulele B cu memorie. Ele vor permite, cu ocazia unui nou contact (agent infecțios na-

tural sau vaccin), să se producă un răspuns secundar, mult mai rapid, adecvat și mai eficace sub formă de IgG sau IgA.

Vaccinarea este în legătură directă cu memoria imunitară. Încă de la prima inoculare, celulele efectoare T apar și se amplifică foarte repede, fiind celule cu o viață scurtă, de câteva zile. Populația celulară va fi maximă într-o săptămână și va dispărea în două până la șase săptămâni. Ele sunt înlocuite de celulele T cu memorie, al căror număr maxim este atins în două până la șase săptămâni după inoculare și prezintă ulterior o reducere foarte lentă. Acestea rămân în general detectabile timp de mai mulți ani și vor circula în organism, colonizând cea mai mare parte a organelor limfoide și, în special, timusul. ***Răspunsul umoral*** apare lent (de la două, la mai multe săptămâni) și este în mică măsură protector la debut, fiind mediat în principal de către IgM cu afinitate scăzută. Numărul de celule B cu memorie este maximal la zece până la cincisprezece săptămâni, după care înregistrează o scădere lentă (multe sunt detectate la mai mult de un an și jumătate după inoculare). ***Celulele B cu memorie*** sunt considerate suportul răspunsului anamnestic în anticorpi. În momentul unui nou contact cu agentul infecțios sau cu structurile sale, celulele B sunt în mod rapid reactivate (la fel ca celulele T cu memorie, care participă în egală măsură la reactivarea răspunsului imunitar în anticorpi). Acest mecanism permite un interval de răspuns mult mai scurt, anticorpii cresc foarte repede și ating titruri înalt protectoare. Acești anticorpi sunt de tip IgG și IgA de aceeași specificitate, dar cu afinitate inițială maximală și cu o capacitate de protejare foarte înaltă. ***Limfocitele T cu memorie*** intervin, totodată, pentru a favoriza o reacție anticipată și intensă (fenomenul denumit *„alergic"* de către Koch), care este înregistrată la o secundă de la inocularea unei mycobacterii. Celulele T CD4 și CD8 cu memorie dau naștere și produc foarte repede un nivel crescut de noi celule efectoare (citotoxice) și auxiliare. Astfel că, prin revaccinare, se urmărește ca individul să fie pregătit pentru ceea ce va urma și să beneficieze de o creștere mult mai rapidă a mijloacelor de apărare specifică (anticorpi specifici, reacții celulare adaptate) și a nu dezvolta infecția ca urmare a protecției pe care a dobândit-o. În cazul în care apar diverse situații care induc imunosupresie (ca exemplu, infecția HIV sau vârsta peste 65 de ani etc.), reactivitatea la stimulii antigenici și, respectiv, la vaccinuri este alterată ca urmare a afectării imunității T-dependente. [28]

În vaccinologie, prima inoculare de antigen ***(vaccinarea primară)***, care poate cuprinde una sau mai multe doze la intervale de timp în general scurte (de maximum 8 săptămâni), trebuie urmată de repetarea stimulului antigenic ***(vaccinarea secundară).*** Acest *efect booster* are drept scop creșterea titrurilor de anticorpi serici și prelungirea perioadei de sinteză, exprimată printr-o protecție înaltă și păstrarea memoriei imuni-

tare de lungă durată. Atât la vaccinarea primară, cât și la cea secundară nerespectarea numărului de doze sau a intervalului recomandat pentru administrare poate să determine un răspuns vaccinal inferior celui stabilit conform evaluărilor de farmacocinetică și farmacodinamie a produselor imunizante. În cazul vaccinurilor care stimulează imunitatea de tip celular, dozele vaccinale sunt de cele mai multe ori unice sau sunt administrate la intervale mari, protecția obținută fiind păstrată toată viața.

Natura antigenului în diverse preparate vaccinale. Optimizarea efectelor protective ale unui vaccin este dependentă de natura antigenului cuprins în preparatul imunizant, dar și de caracteristicile aditivilor (adjuvanți imunologici, conservanți și stabilizatori). [29]

În ultimele decenii, vaccinologia a oferit soluții pentru creșterea efectului protectiv, atât prin obținerea de structuri antigenice care pot fi utilizate în prepararea unor noi vaccinuri, cât și prin ameliorarea tehnologiilor de creștere a imunogenității acestora și limitarea posibilelor efecte indezirabile.

Vaccinurile ***corpusculare*** conțin structura integrală a corpului bacterian sau viral, spre deosebire de vaccinurile ***subunitare*** care înglobează subunități structurale sau *anatoxine*. [30]

Vaccinurile preparate din ***antigene omorâte*** (cu virulență neutralizată) sunt în prezent majoritare. Prin eliminarea selectivă a infecțiozității, cu ajutorul unor procedee diverse fizice și chimice, acestea păstrează particularitățile imunogene. Avantajele constau în stabilitatea crescută a vaccinurilor, ceea ce implică eliminarea riscului de reversie a patogenității structurii antigenice utilizate. În momentul actual, când majoritatea bolilor preventibile prin vaccinare sunt ținute sub control, în contextul reducerii sau eliminării circulației antigenelor sălbatice la un nivel de receptivitate a populației mult diminuat prin aplicarea consecventă a strategiilor de vaccinare, dezavantajele vaccinurilor omorâte sunt mai puțin importante în managementul schemelor de imunizare. Limitele sunt reprezentate de capacitatea imunogenă mai redusă a vaccinurilor omorâte (stimularea mai slabă a imunității mediate celular), față de cele viu atenuate și, implicit, generarea unei durate de protecție pe termen redus, care obligă repetarea administrării dozelor. Un exemplu elocvent este reprezentat de schimbările strategiilor de vaccinare în poliomielită, modificate în diverse etape, în funcție de circumstanțele epidemiologice, luându-se în considerare riscul de poliomielită cu virus vaccinal în cazul utilizării vaccinurilor viu atenuate. [Fig. 5]. [31]

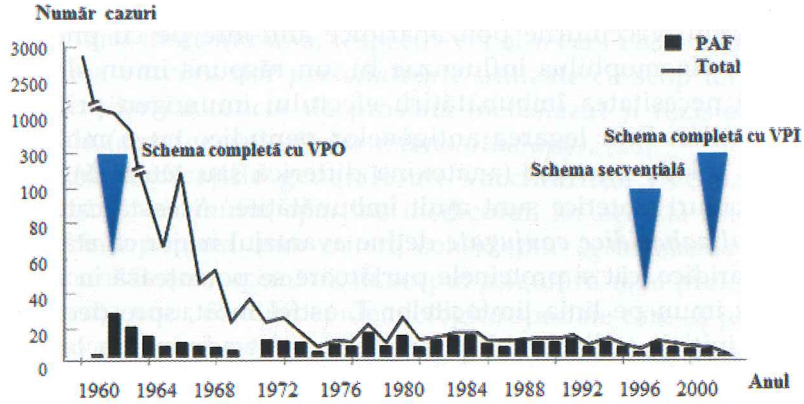

Fig. 5. Evoluția schemei de vaccinare anti-poliomielită în SUA. [31]

Vaccinurile preparate din ***agenți vii atenuați*** sau ***supraatenuați*** conferă un răspuns imun superior (stimularea concomitentă a reacțiilor imune de tip umoral și celular) vaccinării cu structuri antigenice omorâte, atenuarea reducând virulența la un nivel scăzut, dar fără să îndepărteze complet riscul reconversiei patogenității antigenului vaccinal. Totodată, în cazul acestor preparate, probabilitatea reacțiilor postvaccinale este mai crescută, ca urmare a menținerii, chiar la un prag cât mai scăzut, a infecțiozității necesare producerii unui răspuns imun superior. Dezavantajele acestor preparate vaccinale constau în posibila reversibilitate a virulenței după o perioadă de timp (exemplu, virusul viu atenuat din vaccinul anti-poliomielită), în inconveniente legate de dificultățile menținerii stabilității vaccinului și în numeroase contraindicații. În scopul reducerii acestor dezavantaje ale vaccinurilor viu atenuate sau supraatenuate, au fost introduse tehnici moderne de inginerie genetică care, prin metode de recombinare, generează o nouă structură antigenică rezultată în urma fuzionării a două genoame sau a unor structuri de genom cu calități superioare în inducerea imunogenității și absența riscului de infectivitate. Noile preparate vaccinale obținute prin recombinare genetică utilizează tehnici de introducere a unei gene străine într-un genom microbian care va fi utilizat ca vector.

Vaccinurile preparate din ***polipeptide sintetice*** (vaccinuri polizaharidice) sunt considerate superioare prin utilizarea acelor componente proteice sau lipoproteice din structura virusului, bacteriei sau paraziților, care au rol de determinanți în imunogeneză și, respectiv, în inducerea protecției prin răspuns specific. Aceste vaccinuri au avantajul de a putea fi obținute în cantități mari, de potențare a rolului adjuvanților, în absența toxicității, reducerea capacității de variabilitate antigenică și a riscului contaminării. Sunt luate în considerare și dezavantajele aces-

tor vaccinuri ca urmare a imunogenicității relativ reduse sub vârsta de 2 ani (exemplu, vaccinurile polizaharidice anti-infecție cu pneumococ, meningococ, Haemophilus influenzae b), un răspuns imun slab de tip secundar și necesitatea îmbunătățirii efectului imunogen prin utilizarea adjuvanților. Prin legarea antigenelor peptidice cu o moleculă de proteină cu rol de purtător (anatoxina difterică sau tetanică), calitățile acestor vaccinuri sintetice sunt mult îmbunătățite. Această categorie de vaccinuri ***polizaharidice conjugate*** deține avantajul major că atât structurile polizaharidice, cât și proteinele purtătoare se potențează în inducerea răspunsului imun pe linia limfocitelor T, astfel încât, spre deosebire de vaccinurile inițiale polizaharidice, acestea se pot administra la o vârstă mai mică de 2 ani, dar și la vârste înaintate. Conjugarea crește efectul de booster al dozelor de rapel, durata de protecție postvaccinală, cât și efectul de tip „herd immunity."

Vaccinurile preparate din ***recombinanți genetici*** sunt considerate ca optime pentru obținerea a cât mai multe preparate vaccinale, în viitor bazându-se pe principiul clonării genelor care codifică un anumit antigen într-o celulă care va putea sintetiza antigenul străin, în funcție de viteza de multiplicare a acestuia. Utilizarea unor levuri, cum ar fi cele de *Saccharomyces cerevisiae,* pentru clonarea genelor utile codificării unor antigene (cum ar fi antigenul de suprafață al virusului hepatitei B) determină obținerea unui produs glicozilat cu antigenicitate crescută. Alte exemple de vaccinuri recombinante genetic: vaccinul recombinant HPV-like bazat pe expresia proteinei majore capsidice L1, utilizându-se un vector de conjugare reprezentat de baculovirus; vaccinul anti-hepatită E bazat pe expresia unei proteine recombinante de Escherichia coli (care a primit licența în China în anul 2011 și utilizat populațional în 2012); vaccinul recombinant anti-gripă, utilizând ca vector un baculovirus și care nu necesită utilizare de adjuvant.

Vaccinurile ***anti-idiotip,*** care se înscriu în categoria preparatelor vaccinale obținute prin sinteză chimică sau prin tehnologii de inginerie genetică, asigură utilizarea unor anticorpi anti-idiotip care să înlocuiască antigenele clasice. Prin tehnologia *„hibridoma"* de producere a anticorpilor monoclonali se poate utiliza ca factor benefic reactivitatea față de *„self"*, cu consecințe în stimularea mecanismului reglator imunitar. Avantajul major al acestor vaccinuri este că pot induce un răspuns imun mai intens decât al altor categorii de preparate vaccinale și pot fi utilizate la nou-născuți, la care imaturitatea sistemului imun limitează protecția prin administrarea preparatelor vaccinale clasice. Dezavantajul constă în posibilitatea inducerii unor manifestări de tip supresor, reacții de sensibilizare și, nu în ultimul rând, riscul producerii unor anticorpi cu specificitate încă necunoscută.

Alte direcții în obținerea de noi preparate vaccinale fac posibilă lansarea unui domeniu nou, respectiv cel al ***revers vaccinologiei*** sau prin dezvoltarea ***vaccinurilor personalizate*** utilizate cu scop teraputic în cazul pacienților cu cancer de prostată metastazat și rezistent la terapia hormonală ***(autologous cellular immunotherapy).*** [28]

Contraindicațiile generale ale vaccinurilor. Decizia în vederea administrării vaccinului aparține medicului, iar aceasta este stabilită în acord cu îndeplinirea unor criterii considerate *„gold standard"*: vârsta să fie corespunzătoare vaccinării, în scopul asigurării unei protecții eficiente, sau existența unor condiții epidemiologice speciale care să justifice administrarea vaccinului, pentru limitarea apariției unei boli preventibile; starea de sănătate să permită administrarea preparatului vaccinal; absența oricărei cauze care ar constitui o precauție sau chiar o contraindicație absolută sau relativă prin natura vaccinului sau a conținutului în componente care ar determina diverse reacții postvaccinale.

Evaluarea epidemiologică și clinică în vederea vaccinării este importantă și scade considerabil riscul unor consecințe indezirabile ale vaccinării. Anamneza riguroasă, urmată de examenul obiectiv, termometrizarea obligatorie orientează medicul în luarea deciziei de vaccinare. Se va insista asupra examinării atente a tegumentelor și mucoaselor, faringelui, palparea grupelor ganglionare și a abdomenului, auscultația cardiopulmonară.

Precauția în vederea administrării vaccinului este determinată de o afecțiune sau o condiție care crește șansa apariției unei reacții adverse postvaccinale sau a unui răspuns imun insuficient de protector.

Contraindicația este determinată de existența unei cauze care crește semnificativ riscul producerii unei reacții postvaccinale severe. [32]

Contraindicațiile absolute sau *definitive* exclud în orice moment posibilitatea administrării preparatului vaccinal la persoana care îndeplinește următoarele condiții: alergie la proteine sau la unul din componentele vaccinului (inclusiv la adjuvantul conținut în vaccin); reacție alergică severă la administrarea anterioară a respectivului vaccin sau a unor preparate similare; imunodeficiență congenitală sau ereditară, fiind importantă evaluarea prezenței hipogamaglobulinemiei; imunodeficiență dobândită severă; encefalopatie instalată la un interval de 7 zile după vaccinare; afecțiuni neurologice progresive în situația administrării vaccinurilor a căror structură antigenică prezintă neurotropism (vaccin anti-tuse convulsivă, vaccin anti-febră galbenă); convulsii, colaps sau hipotonie în primele 48 h după vaccinare; plâns persistent peste 3 ore în primele 2 zile după vaccinare (în cazul preparatelor conținând componentele diftero-tetano-pertussis); istoric de invaginație în cazul deciziei de vaccinare antirotavirus; sarcină (pentru vaccinurile viu atenuate); afecțiuni organice decompensate (boli cardiovasculare, respiratorii grave, insuficiență hepatică

sau renală). Persoanele cu transplant, boli autoimune severe și terapie cu preparate biologice nu vor primi vaccinuri viu atenuate.

Contraindicațiile relative sau *temporare* sunt limitate la intervalul de timp în care se înregistrează cauza care a determinat amânarea vaccinării, iar administrarea poate fi realizată după dispariția condiției care a impus restricționarea. Cele mai frecvente sunt: febra; perioada de incubație, de stare sau convalescența unei boli infecțioase; perioada de decompensare a unei boli cronice; administrarea recentă de sânge și derivate de sânge; terapia cu antivirale (se întrerup cu 24 h înaintea vaccinării și se evită administrarea acestora timp de 14 zile); administrarea de imunoglobuline specifice la un interval mai mic de 3 săptămâni sau de minimum 3 luni în cazul vaccinurilor viu atenuate; tratamentele imunosupresoare cu corticoizi, în doze mari și în cure prelungite (vaccinurile cu antigene inactivate se vor administra la minimum 2 săptămâni după întreruperea corticoterapiei iar vaccinurile viu atenuate la un interval de 3 luni).

Reacții adverse post-vaccinare. Reacții adverse post-vaccinare indezirabile ***(RAPI)*** sunt reacții cauzate de vaccin, de structurile componente ale acestuia sau condițiile medicale subiacente. Mecanismele de producere a acestor reacții sunt complexe, fiind implicată acțiunea directă a substanțelor eliberatoare de histamină conținute în preparatele vaccinale, cum ar fi peptinele din mediile de cultură, proteinele de ou, în cazul vaccinurilor în care antigenul vaccinal este cultivat pe medii reprezentate de membrana corioalantoidiană a embrionului de pui (vaccinul antigripă), sau urmele de antibiotice prezente în mediile de cultură pentru împiedicarea contaminării acestora (în special neomicina). Metodele actuale de preparare a vaccinurilor, cât și înlocuirea unor componente responsabile de reacții postvaccinale severe (endotoxine eliberate în cazul componentelor celulare ale vaccinului pertussis) au redus considerabil incidența acestor incidente.

Cele mai frecvente RAPI datorate vaccinului sunt ***reacții locale*** manifestate prin: tumefacție, roșeață, adenită loco-regională. ***Reacțiile sistemice*** au o incidență redusă și constau în afectarea stării generale, manifestări la nivelul sistemului nervos central (paralizie, encefalită, meningită, convulsii), reacții sistemice grave, reacții alergice, de la alergodermie până la șoc vaccinal, asemănător șocului anafilactic (1 la 100 000 de vaccinări), alte reacții (febră 39-40°C, plâns persistent neconsolat peste 3 ore, mai frecvent după administrarea vaccinului diftero-tetano-pertussis, artralgii), infecții diseminate (în cazul vaccinului BCG), colaps. Sunt raportate și RAPI cauzate de erori ca urmare a folosirii unor doze sau diluții necorespunzătoare de vaccin, a administrării pe o cale neadecvată sau RAPI coincidențe determinate de o cauză aleatorie sau necunoscută. Toate aceste situații necesită declarare telefonică și raportare obligatorie, printr-o fișă tip.

Trusa de urgență cu care este dotat orice cabinet medical în care se practică vaccinarea trebuie să prezinte o medicație corespunzătoare: adrenalină în soluție apoasă 1:1 000 sau adrenalină fastjet 0,3 ml i.m.; antihistaminic (injectabil sau oral); antiinflamatorii sistemice, cum ar fi HHC/metilprednisolon (Solu Medrol); salbutamol de 100 μg/doză; diazepam cu administrare intrarectală; antitermice (paracetamol, algocalmin); ser fiziologic 0,9%; ser glucozat 5%. Este necesară prezența unei surse de oxigen, mască de ventilație.

Mituri și controverse privind consecințele vaccinării pe temen lung. Unele dintre controversele apărute în ultimele decenii și care au făcut obiectul a numeroase discuții, lansate mai ales de nespecialiști și care au adus mari prejudicii politicilor de asigurare a acoperirii vaccinale, au fost cele privind: legătura dintre vaccinarea rujeolo-rubeolo-urliană și autism [33]; incriminarea vaccinurilor în declanșarea sau progresia bolilor alergice, astmul, diabetul zaharat etc.; vaccinurile și bolile autoimune; ipoteza suprasolicitării sistemului imun ca o consecință a administrării vaccinurilor cu antigene multiple; *relația de cauzalitate dintre vaccinarea anti-hepatită virală B și scleroza multiplă;* inutilitatea imunizării persoanelor adulte sau aflate la vârste înaintate.

În mod similar, fiecare dintre miturile lansate în ultimii ani, în scopul de a descuraja populația pentru a răspunde pozitiv la recomandarea de vaccinare, sunt extrem de vulnerabile în ceea ce privește argumentarea științifică și veridicitatea biologică.

Evaluarea eficienței vaccinurilor. Pentru creșterea eficienței preparatelor vaccinale și reducerea unor reacții indezirabile, sunt de reținut anumite reguli de administrare. Acestea se referă la momentul vaccinării sau perioada imediat următoare.

În momentul administrării, se va avea în vedere că este preferabilă asocierea simultană a vaccinurilor dacă recomandarea impune vaccinarea cu mai multe preparate, cu excepția vaccinurilor viu atenuate. Este de precizat că se pot asocia mai multe preparate vaccinale inactivate sau un vaccin viu atenuat cu cele inactivate, dar se va evita administrarea simultană a două preparate viu atenuate. Între dozele succesive de vaccin sau între vaccinuri diferite, se vor respecta intervalele minime recomandate. Un interval mai scurt între doze poate determina un răspuns protectiv mai slab, iar un interval mai lung poate genera un răspuns protectiv diferit de cel menționat de producător. Se consideră în prezent că întreruperea schemei nu impune reluarea prin administrarea tuturor dozelor sau administrarea de doze suplimentare.

În cazul ***schemelor de recuperare a vaccinurilor*** care nu au fost efectuate sau au fost parțial administrate anterior, se va ține cont că imunizarea poate fi inițiată la orice vârstă (cu excepția preparatelor pentavalente și hexavalente care nu se recomandă peste vârsta de 3 ani, în acest

caz fiind utilizate cele tetravalente). Este important să fie cunoscute motivele pentru care nu au fost efectuate în succesiunea recomandată dozele de vaccin, iar în cazul în care acestea sunt în relație cu o reacție postvaccinală se va evita administrarea preparatului respectiv. Între dozele de recuperare se va păstra un interval de minimum 1 lună. În situația în care la distanță de finalizarea schemei de vaccinare răspunsul imun este absent sau neprotector, se va identifica cauza care poate fi în legătură cu caracteristicile individuale imune ale persoanei vaccinate sau sunt în relație cu nerespectarea intervalelor optime de revaccinare sau tehnice de păstrare, transport și de reconstituire a vaccinurilor (nerespectarea lanțului de frig, diluții sau calea de administrare necorespunzătoare).

Evaluarea eficienței schemei de vaccinare se va face numai prin screening-urile seroepidemiologice sau individual, prin dozarea titrurilor de anticorpi IgG. Aceasta se va realiza la minimum 2 luni de la încheierea primovaccinării sau revaccinării. În cadrul screening-ului serologic se selecționează grupuri de persoane, reprezentative statistic, asemănătoare atât din punctul de vedere al contextului epidemiologic, cât și cel legat de vârstă, particularitățile fiziologice și alți factori. Indicele de eficiență a vaccinului va reprezenta raportul dintre proporția de îmbolnăviri la vaccinați și nevaccinați. Un alt element de evaluare îl reprezintă estimarea curbei morbidității post-vaccinare, care oferă astfel aprecierea în timp și spațiu a tendințelor unor boli infecțioase care pot fi preventibile prin imunizarea sistematică. Fondul imunitar al populației oferă informații utile cu privire la eficiența programelor de vaccinare, astfel încât modelarea unor scheme noi va avea întotdeauna la bază dovezile obținute prin astfel de evaluări cu caracter prospectiv. Documentația tehnică privind adaptarea calendarului de vaccinări, introducerea unor preparate vaccinale noi și stabilirea condițiilor optime pentru realizarea asocierilor vaccinale trebuie să se bazeze pe studiile epidemiologice, care vor lua în considerare atât fondul imunitar al populației, morbiditatea și mortalitatea prin bolile preventibile prin vaccinare, cât și răspunsul imun la diverse asocieri antigenice și care poate fi dependent de particularitățile individuale ale populației țintă. [2]

VACCINURILE RECOMANDATE ÎN PREVENIREA UNOR BOLI INFECȚIOASE

Tuberculoza. Boala se află în actualitate, mai ales în țările în care incidența este încă crescută, determinând existența unui număr crescut de surse de agent patogen. Constituie o problemă de sănătate publică inclusiv prin riscul infecției la populația infantilă la care poate genera forme clinice grave de meningită tuberculoasă sau de boală invazivă. [40]

Vaccinul BCG este utilizat pentru protecția nou-născuților și copiilor până la vârsta de 3-5 ani, față de infecția tuberculoasă cu localizare meningeală sau a formelor diseminate. Nu are nici un efect asupra infecției primare sau infecției tuberculoase latente cu *Mycobacterium tuberculosis*.

Introducerea vaccinării BCG la om a fost realizată în anul 1921, vaccinul fiind produs de către Institutul Pasteur din Paris, în urma cercetărilor lui Albert Calmette și Camille Guérin, utilizându-se tulpina de *M. bovis*. În România, promotorul vaccinării anti-tuberculoză a fost Prof. I.C. Cantacuzino, care introduce vaccinarea în ***1925,*** utilizând tulpina originală de BCG. Vaccinarea a fost realizată până în anul 2010 cu tulpina IC-65, folosindu-se preparatul produs de Institutul „I. Cantacuzino" București după care, în anul 2011, produsul a fost înlocuit cu un preparat conținând o tulpină echivalentă Copenhaga 1331.

Vaccinul viu atenuat este preparat dintr-o componentă liofilizată dizolvată în mediu lichid Sauton și soluție protectoare de glutamat de sodiu 1,5%. Administrarea se face în maximum 30 de minute din momentul preparării vaccinului și acesta poate fi păstrat maximum 4 ore la temperatura de +4°C. După acest interval se neutralizează, nemaifiind imunogen.

Doza de administrare este de 0,05 ml/doză la nou-născut și sugar și de 0,1 ml/doză la copiii peste 12 luni și adulți.

Calea de administrare este subcutanată, în treimea medie a regiunii postero-externe a brațului stâng, după decontaminare cu antiseptic (nu cu alcool) și numai după evaporarea acestuia. La locul administrării vaccinului va apărea o papulă de 6-7 mm care dispare după 30 de minute. Se pot administra simultan și alte vaccinuri, în zone anatomice diferite, sau după un interval de minimum 1 lună.

Indicația de vaccinare: nou-născuți cu greutate la naștere >2 500 g, la vârsta de 2-7 zile în maternitate; la nou-născuți cu greutate <2 500 g se amână vaccinarea până la atingerea greutății recomandate; copii nevaccinați la naștere până la vârsta de 3 luni fără testare prin IDR cu PPD; copii nevaccinați la naștere între 3 luni și 4 ani, fără testare prin IDR.

Durata de protecție este de aproximativ 15-20 de ani.

Contraindicații: persoane cu hipersensibilitate la componentele vaccinului; nou-născuți cu greutatea <2 400 g; stări febrile; incubația, perioada de stare sau convalescența unei boli infecțioase; imunodeficiențe primare sau secundare; tratament cu corticoterapie sau terapie biologică, sau alte preparate imunosupresoare; persoane cu afecțiuni maligne; infecția HIV (copiii născuți din mame HIV+ vor fi testați HIV la 2 luni după naștere și vaccinați în cazul în care rezultatul este negativ); persoane IDR pozitive.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile: abces la locul administrării vaccinului și limfadenite (rare); complicații severe cu prognostic rezervat

(1 caz la 1 milion de vaccinați) determinate de infecția diseminată în contextul unei imunosupresii severe.

Hepatita virală B. Se poate manifesta fie sub forme acute (asimptomatice sau simptomatice), fie sub forme cronice. La nivel mondial, peste 2 miliarde de persoane sunt infectate cu virusul hepatitei B (VHB), remarcându-se scăderea semnificativă a incidenței infecției în urma introducerii programelor de vaccinare. În SUA vaccinarea a fost efectuată din 1981, prin utilizarea unui derivat plasmatic, și din ***1988*** a preparatelor recombinante genetic, inițial la persoanele din grupurile cu risc, și din anul ***1991*** în populația generală. [41]

În România, vaccinarea a fost introdusă în ***1991*** la personalul medical cu risc, iar din anul ***1995*** în PNI prin imunizarea copiilor încă de la naștere. În anul ***1995*** s-au inițiat campanii de vaccinare a copiilor de 9 ani care făceau parte din cohortele neimunizate la vârsta de nou-născut și la studenții sau elevii de la specializările medicale. Din anul ***2004*** s-a considerat utilă vaccinarea tuturor adolescenților din ultimele clase de liceu (18-21 de ani), neimunizați la naștere și, respectiv, la vârsta de 9 ani. Politica de sănătate aplicată a urmărit protejarea adolescenților și adulților tineri, ținându-se cont de riscul crescut de transmitere a virusului pe cale sexuală, fiind luat în considerare faptul că desfășurarea campaniilor de vaccinare, exclusiv a studenților la medicină sau elevilor școlilor postliceale sanitare, ar fi reprezentat o măsură restrictivă de protejare numai a tinerilor cu risc profesional de contaminare. [42]

Vaccinul înalt purificat obținut prin tehnologie ADN recombinant pe culturi celulare de *Saccharomyces cerevisiae* este existent sub forma unui produs monovalent pentru adulți (1 ml/doză, conținând 20 µg particule AgHBs) și copii (0,5 ml/doză conținând 10 µg particule AgHBs), cât și combinat anti-hepatită A și anti-hepatită B pentru adulți și copii sau hexavalent (diftero-tetano-pertussis acelular – Haemophilus influenzae b – hepatită virală B), cu administrare numai la copiii începând cu vârsta de 6 săptămâni.

Doza de administrare este de 0,5 ml la nou-născuți și copii până la vârsta de 15 ani; 1 ml, începând cu vârsta de 16 ani și la adulți.

Calea de administrare este de regulă intramusculară, în regiunea antero-posterioară a coapsei la nou-născuți sau copii și în regiunea deltoidiană la adulți. Se poate administra pe cale subcutanată la persoanele cu tulburări de coagulare sau trombocitopenie.

Indicația de vaccinare se stabilește în funcție de vârstă sau contextul epidemiologic. După vârstă, în conformitate cu PNI, la nou-născuți din *mame AgHBs negativ* în schema: la naștere – 2-4-11 luni cu vaccin hexavalent (mai puțin în schema pentru anul 2017) sau 2-4-11 luni cu vaccin hexavalent; nou-născuți din *mame AgHBs pozitiv* în prima zi de viață aso-

ciat cu imunoglobulina specifică anti-VHB (HBIG) (I doză); la vârsta de 6 săptămâni până la 30 de zile de la I doză (doza II); la 30 de zile de la a II-a doză (doza III) și la 11 luni (doza IV) cu vaccin hexavalent. În *context epidemiologic, la adult* se administrează 3 doze: la momentul 0 (doza I) – 2 luni de la prima doză (doza II) și doza III la 6 luni de la doza I. Schema de *urgență în post-expunere la persoanele neimunizate anterior,* asociat HBIG se va administra vaccin: de preferat la 24-72 de ore de la contactul infectant sau ≤7 zile în cazul înțepăturilor, tăierilor cu obiecte posibil contaminate și, respectiv, ≤14 zile în cazul contactului sexual cu o persoană posibil infectată (I doză), la 1 lună după doza I (doza II) și la 1 lună după doza II (doza III). În post-expunere, la persoanele *anterior imunizate* se recomandă o doză de rapel. Schema rapidă cu vaccin anti-hepatită A și B: momentul 0 (doza I) – 7 zile de la doza I (doza II) – 21 de zile de la doza I (doza III) și rapel la 1 an de la ultima doză.

Durata de protecție se estimează a fi de până la 20 de ani și mai mult. La pacienții hemodializați sau cu imunodeficiențe, inclusiv infecția HIV, vaccinarea primară poate să nu determine titruri înalt protectoare, ceea ce impune administrarea unei doze suplimentare de vaccin. Titrurile protectoare se consideră a fi la valori ale AcHBs pozitiv de >10 UI/ml în prezența AgHBs negativ. Testarea serologică postvaccinală se recomandă numai în situațiile evaluării protecției la persoanele aflate în categoria grupelor cu risc și la nou-născuții din mame AgHBs pozitive și se realizează la vârsta de 9-18 luni. Verificarea protecției postvaccinale este recomandată la minimum 2 luni de la ultima doză a schemei de imunizare.

Contraindicațiile sunt cele relative și absolute cunoscute ca pentru orice preparat vaccinal, cu precauții la persoanele cu hepersensibilitate la componentele vaccinului; perioada de incubație, de stare sau convalescență a unei boli infecțioase și în situația stărilor febrile severe.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile sunt puțin probabile și se manifestă mai ales ca reacții locale ușoare (durere, eritem, indurație la locul de administrare a vaccinului), cefalee, astenie, iritabilitate, reducerea apetitului sau, în situații foarte rare: mialgii, artralgii, parestezii, erupții cutanate.

Difteria. Este o boală preventibilă prin vaccinare, cu o răspândire actuală încă prezentă, dat fiind faptul că circulația agentului patogen continuă și în situația unei acoperiri vaccinale de >80%. Prezintă un potențial letal crescut, determinat de toxina produsă de *Corynebacterium diphtheriae.* [43]

Vaccinul conține toxoidul difteric, care se prezintă sub forma produselor pediatrice diftero-tetano-pertussis acelular (DTaP) în componența vaccinurilor combinate, diftero-tetanic (DT) sau a produselor cu administrare

la vârste de peste 7 ani și la adult (diftero-tetanic, Td, diftero-tetanic-pertussis acelular, Tdap, diftero-tetano-polio inactivat, dTP).

Doza de administrare corespunde preparatului în care anatoxina difterică se află în componență. Ceea ce trebuie remarcat este faptul că la copiii de până la 7 ani se recomandă o doză de 30 UI anatoxină difterică (D), iar peste această vârstă și la adult doza este mai scăzută de 3 UI (d).

Calea de administrare este corespunzătoare preparatului utilizat, fiind cea intramusculară, în mușchiul coapsei la copii și în regiunea deltoidiană la copiii mai mari și adult.

Indicția de vaccinare este în funcție de vârstă și contextul epidemiologic. La copilul din primul an de viață se practică imunizarea cu vaccinurile hexavalente în schema de 2-4-11 luni, la 6 ani o doză de vaccin tetravalent (DTaP-IPV) și 14 ani DT. La adult pot fi utilizate preparatele combinate difero-tetanic (dT), diftero-tetano-polio (dTP) sau diftero-tetano-pertussis acelular dTaP.

Durata de protecție este considerată optimă până la 10 ani. Se estimează că pentru copiii care primesc 4 doze de vaccin în cadrul schemei de imunizare primară, valoarea protectivă de 0,1 UI/ml Ac anti-toxină este întâlnită la 95% dintre vaccinați, cu o eficacitate clinică de 97%. Nu se consideră necesară reluarea schemei sau administrarea de doze suplimentare în cazul întreruperii acesteia sau în situația modificării intervalului între doze. În cazul copiilor nevaccinați în intervalul de vârstă 1-7 ani recuperarea se va realiza cu 2 doze administrate la interval de 2 luni și o a treia doză după 6-12 luni. [44]

Contraindicații sunt considerate cele temporare și relative menționate pentru orice preparat vaccinal. Componenta monovalentă de anatoxină difterică poate fi administrată atât la gravide, cât și la persoanele cu imunosupresie de diverse cauze.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile sunt rare, fiind reprezentate de manifestări la locul administrării vaccinului. Este de luat în considerare că, în cazul unor sensibilizări anterioare, poate apărea edemul dureros și extins al membrului, în care s-a administrat preparatul, dar acest incident este puțin frecvent și semnalat mai ales la adult.

Tetanosul. Boală gravă toxiinfecțioasă, netransmisibilă, determinată de acțiunea toxinei produse de *Clostridium tetani*. Cu toate că morbiditatea prin tetanos și respectiv tetanos neonatal a scăzut considerabil în Europa, se remarcă menținerea în continuare a riscului de îmbolnăvire, România înregistrând o incidență a bolii de 0,03‰ locuitori în anul 2015, la persoane nevaccinate.

Vaccinul anti-tetanos se regăsește sub forma unor preparate diverse utilizate în schema PNI, dar și în alte produse având ca structură

imunizantă o anatoxină purificată și adsorbită (vacinuri hexavalente: DTaP-IPV-Hib-VHB; pentavalente: DTaP-IPV-Hib; tetravalente: DTaP-IPV, dTap-IPV; trivalente: dTap; bivalente: DT, dT, sau monovalente – VTPA).

Doza de administrare este corespunzătoare produsului în care se regăsește ca și componentă antigenică. La vârsta copilăriei, cantitatea de anatoxină este de 40 UI, iar la adulți de 20 UI/doză. Preparatul monovalent de ATPA se utilizează în doză vaccinală de 0,5 ml.

Calea de administrare corespunde modalității de injectare pentru preparatele care conțin anatoxină tetanică, intramuscular, în regiunea medie, latero-posterioară a coapsei la copil și, respectiv, deltoidiană la copilul mare și adult.

Indicația de vaccinare constă în imunizarea primară prin administrarea la 2-4 luni și, respectiv, rapel la 11 luni (vaccin hexa- sau pentavalent), 6 ani (vaccin tetravalent) și 14 ani (vaccin dT), cu recomandarea de administrare a unei doze de rapel la fiecare 10 ani. În cazul plăgilor cu risc tetanigen, recomandarea este ca, în contextul unor antecedente vaccinale incomplete sau incerte, fie de plagă cu risc tetanigen major să se administreze anatoxina tetanică în 3 doze de câte 0,5 ml/doză, în primele 24 de ore de la posibila contaminare (doza I) (cu sau fără asociere de imunoglobulină specifică antitetanos de 250 U/500 U sau ser antitetanos de 3 000 până la 20 000 U.A.I. pentru plăgile cu risc crescut) și la interval de câte 14 zile (doza II și doza III). În caz de vaccinare completă în antecedente, se va recomanda un rapel cu anatoxină tetanică dacă au trecut mai mult de 5 ani de la ultima administrare de componentă antitetanos. La persoanele care au primit o schemă de vaccinare anti-tetanos de urgență se recomandă revaccinarea după 1 an. Pentru prevenirea tetanosului matern și la nou-născut (în cazul în care nașterea s-a produs în condiții improprii), se va administra ATPA sau dT la gravida primipară, în ultimul trimestru de sarcină sau la multipare, dacă au trecut mai mult de 5 ani de la ultima vaccinare anti-tetanos. [45]

Durata de protecție este considerată de maximum 10 ani dacă schema de vaccinare a fost corect și complet administrată. La adulți se recomandă o doză de rapel la fiecare 10 ani sau eventual la 5 ani în cazul multiparelor sau în cazul unor plăgi cu risc tetanigen crescut (la care se pot asocia imunoglobuline specifice anti-tetanos sau ser anti-tetanos).

Contraindicațiile sunt practic absente, dar, pentru faptul că această componentă se regăsește în diverse preparate multivalente, se va ține cont de posibile sensibilizări la oricare din structurile antigenice sau neantigenice ale acestor vaccinuri. Amânarea vaccinării *(nu în cazul plăgilor cu risc tetanigen major)* este posibilă în contextul unor boli febrile în evoluție sau stări de imunodepresie temporară. La copiii care au prezentat RAPI la componenta pertussis conținută în vaccinurile combinate, revaccinarea se va realiza cu produs DT.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile practic sunt rar înregistrate, sub forma unor reacții locale (durere, eritem, roșeață). Manifestările locale intense (edem al brațului) sau sistemice grave (urticarie, șoc anafilactic, complicații neurologice periferice și sindrom Guillain-Barré) sunt raportate într-un număr extrem de redus de cazuri, dar se va avea în vedere și acest aspect al sensibilizării la anatoxina tetanică, mai ales la persoanele cu hipersensibilizare cunoscută sau în situațiile în care, la adult, au fost administrate, la intervale scurte, frecvente doze vaccinale.

Tusea convulsivă. Este o boală cu potențial de evoluție sever la sugar și copiii sub 6 luni, fiind posibile complicații respiratorii sau neurologice grave și decesul. Chiar dacă boala poate fi prevenită prin vaccinare, la nivel mondial, în Europa și România (0,5 cazuri la 100 000 de locuitori în 2015) se înregistrează cazuri de tuse convulsivă ca urmare a golurilor imunitare din populația generală. Vaccinarea anti-pertussis a fost introdusă în România începând cu anul ***1960.***

Vaccinul pertussis obținut în anul 1930 pe baza unei componente celulare s-a dovedit a fi înalt imunogen, dar și reactogen. Ulterior, acesta a fost îmbunătățit prin înlocuirea componentei celulare cu o componentă acelulară, regăsindu-se în prezent în diferite preparate vaccinale: hexavalente (DTaP-IPV-Hib-VHB), pentavalente (DTaP-IPV-Hib), trivalente (DTaP-IPV, dTap), cu administrare la copiii din primul an de viață și până la 6 ani, cât și la copiii mai mari sau la adulți (10 și 64 de ani).

Doza de administrare este în conformitate cu doza produsului vaccinal care conține componenta pertussis acelulară.

Calea de administrare este intramusculară la sugar și copiii de un an în mușchiul coapsei și, respectiv, în deltoid la copiii peste 6 ani și adulți.

Indicația de vaccinare este în acord cu schema PNI, prin administrarea dozelor de primovaccinare la 2 și 4 luni, cu rapel la 11 luni. În cazul copiilor nevaccinați, cu vârsta de peste 7 ani, se recomandă o vaccinare de recuperare în care prima doză conține și componenta pertussis (dTaP doza I, după 1 lună dT doza II, după 6-12 luni dT doza III și, eventual, revaccinare dTap la vârsta de 11-14 ani). În caz de întrerupere sau întârziere a administrării dozelor din PNI, se recomandă ca schema să nu fie reluată, fiind finalizată prin continuarea dozelor conform vârstei. În acord cu strategia de vaccinare tip *„cocoon"*, adulții cu antecedente vaccinale incerte sau vârstnicii care îngrijesc sugari care urmează a fi vaccinați vor fi imunizați cu o doză de vaccin ce conține componenta acelulară anti-tuse convulsivă de tip adult (dTap).

Durata de protecție se consideră optimă dacă s-au respectat indicațiile de vaccinare corespunzătoare schemelor recomandate în timpul copilăriei. Direcțiile actuale privind politicile de vaccinare prevăd ca

și copiii între 11 și 18 ani, cât și populația adultă să fie imunizați cu o doză de vaccin dTap. [46]

Contraindicațiile sunt mai nuanțate în cazul vaccinurilor care conțin antigenele pertussis. Vaccinurile actuale conjugate, înalt imunogene, conțin componenta pertussis acelulară mai puțin reactogenă, dar trebuie avut în vedere că sugarii sau copiii care au dezvoltat o formă de encefalopatie după administrarea vaccinurilor care au conținut componente anti-pertussis vor fi contraindicați absolut de la această imunizare. Aceștia vor continua schema numai cu preparate vaccinale care să nu aibă în componență structuri anti-pertussis. Totodată, decizia medicului de a se continua sau nu schemele de vaccinare anti-pertussis va fi importantă în contextul în care copilul a prezentat: în primele 24-48 de ore la o vaccinare anterioară febră >40°C, colaps, hipotonie generalizată, hiporeactivitate, plâns neconsolabil mai mult de 3 ore, convulsii însoțite sau nu de febră în primele 72 de ore de la vaccinare.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile pot fi cele locale, menționate în cazul administrării oricărui produs vaccinal (durere, roșeață, edem local), posibil mai frecvente atunci când dozele se repetă. Reacțiile generale raportate sunt: febră >38°C, iritabilitate sau somnolență. Reacțiile grave manifestate prin fenomene neurologice (convulsii, encefalopatie, hipotonie generalizată) sau generale importante vor fi analizate în mod prioritar pentru verificarea relației, reale sau nu, de cauzalitate cu componenta anti-pertussis deoarece, la cazurile respective, acestea vor influența strategiile ulterioare de vaccinare.

Poliomielita. Considerată o boală severă invalidantă prin fenomenele de paralizie acută flască pe care le produce, se regăsește, în prezent, în categoria maladiilor pe cale de eradicare. Numeroasele continente considerate zone libere de poliomielită și menținerea situației epidemiologice favorabile la acest moment (epidemie în Siria, cu 30 de cazuri cu virus Polio derivat din vaccin tip 2; 1 caz cu virus sălbatic tip 1 în Afganistan; 1 caz cu virus sălbatic tip 1 în Pakistan; 1 caz de virus sălbatic tip 1 în Nigeria; 2 cazuri cu virus derivat din vaccin tip 2 în Africa Centrală – august 2017) creează premisele pentru atingerea dezideratului de eradicare într-un viitor cât mai apropiat. [47]

În România, vaccinarea sistematică a populației, inițial cu vaccin viu atenuat (VPO) din anul ***1963*** și până în anul 2009 și ulterior cu vaccin inactivat (VPI), a determinat ca ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic să fie înregistrat în anul 1992 și, respectiv, cu virus vaccinal în anul 2006.

Vaccinul cu componentă inactivată (VPI) este utilizat în majoritatea țărilor lumii, cu excepția zonelor în care circulația de virus sălbatic este încă prezentă. Cu toate că VPO asigură o protecție optimă prin imuni-

tatea la nivel gastrointestinal, riscul poliomielitei postvaccinale în relație cu virusul vaccinal a determinat o schimbare a strategiilor de imunizare în teritoriile unde acoperirea vaccinală a fost apreciată ca fiind optimă, iar circulația virusului sălbatic a fost întreruptă. Vaccinurile care conțin componenta polio sunt cele hexavalente (DTaP-IPV-Hib-VHB), pentavalente (DTaP-IPV-Hib), tetravalente (DTaP-IPV, dTap-IPV pentru imunizarea adulților) și monovalete (IPV conținând toate cele 3 tulpini vaccinale de virus Polio 1, 2 și 3). Utilizarea vaccinurilor combinate sau monovalente conținând toate serotipurile de virus Polio a dus la reducerea considerabilă a cazurilor de poliomielită, iar experiențele anterioare soldate cu izbucniri epidemice sau chiar epidemii în situația imunizării cu vaccinuri cu un anumit serotip, sau numai cu două serotipuri, au demonstrat că politica de vaccinare trebuie să se păstreze constantă și uniformă. [48,49]

Doza de administrare se recomandă în acord cu preparatele utilizate din schema de imunizare.

Calea de administrare este în conformitate cu calea de administrare a preparatelor vaccinale recomandate, respectiv intramuscular.

Indicația de vaccinare prevede o primovaccinare la 2 și 4 luni de viață, cu un prim rapel la 11 luni și o ultimă doză de rapel la 6 ani (DTaP-IPV). Adulții cu vârsta de peste 18 ani vor fi vaccinați cu o doză, în situația în care călătoresc în zone cu risc epidemiologic crescut pentru infecția cu virus Polio sălbatic sau vaccinal.

Durata de protecție este considerată optimă în cazul administrării vaccinului VPO. Și în situația vaccinării cu IPV se apreciază că aceasta asigură protecție după administrarea întregii scheme, suficient de protectivă în contextul epidemiologic actual. Deoarece nu este cunoscută încă persistența imunității postvaccinale cu VPI, se recomandă ca adulții să fie imunizați la fiecare 10 ani, până în momentul încheierii etapei de consolidare a eradicării bolii.

Contraindicațiile sunt limitate în prezent ca urmare a reactogenității reduse a VPI. Este recomandată luarea precauțiilor necesare în administrarea vaccinului combinat, prin evitarea administrării preparatului la persoane cu status alergic, inclusiv la antibiotice care se regăsesc ca urme în vaccin (streptomicina, neomicina, polimixina B); boli acute în perioada de incubație, de stare sau convalescență. De menționat faptul că vaccinul cu componentă inactivată poate fi administrat la copii HIV+ sau la persoanele cu imunodepresie de diverse cauze. Se utilizează și la gravide sau persoane care alăptează, dacă contextul epidemiologic impune vaccinarea pentru asigurarea protecției optime (în administrare de preparat monovalent).

Reacții adverse postvaccinale indezirabile sunt posibile, raportându-se efecte locale minore (roșeață, edem, durere la locul injectării intramuscu-

lare) și pasagere în contextul vaccinării, atât cu preparate combinate, cât și monovalente.

Infecția cu Haemophilus influenzae b. Reprezintă o amenințare în contextul riscului infecției la copilul <18 luni, dar și până la vârsta de 5 ani, ca urmare a formelor invazive grave pe care poate să le genereze. Deoarece cele mai multe cazuri de meningită, pneumonii, otită, sinuzită, bronșite, epiglotită, sepsis, infecții osteoarticulare sau celulite sunt determinate de infecția cu Haemophilus influnzae tip b, vaccinarea a adus un important beneficiu prin scăderea morbidității și mortalității la toate grupele de vârstă. Dacă în etapa prevaccinare etiologia era dominată de serotipul b, în prezent se remarcă faptul de tulpinile nontipabile (NTHi) sunt responsabile de cele mai multe cauze de îmbolnăvire. [50]

În SUA vaccinarea anti-H. influenzae tip b a fost introdusă încă din anul 1990, iar în *România din **2010,*** odată cu utilizarea vaccinurilor combinate, în schema de imunizare a copiilor prin PNI. Ca urmare a agresivității agentului patogen în cazul persoanelor cu imunosupresie determinată de diverse comorbidități (sicklemie, leucemie, infecție HIV, splenectomie), vaccinarea a devenit utilă la persoanele cu risc, din orice grupă de vârstă.

Vaccinul conține structuri antigenice, înalt imunogene de poliribozil-ribitol fosfat (PRP), hemaglutinină filamentoasă (HA) și pertactină (P). Conjugarea structurilor antigenice responsabile de virulență crescută cu proteinele transportoare (anatoxina tetanică sau difterică) cresc imunogenicitatea componentelor vaccinale prin stimularea imunității T-dependente. Produsele vaccinale utilizate în prezent pentru asigurarea schemei PNI (hexavalente: DTaP-IPV-Hib-VHB; pentavalente: DTaP-IPV-Hib) permit o bună protecție și față de această infecție. La persoanele aflate în grupurile cu risc se pot administra preparate monovalente de vaccin anti-Haemophilus influenzae b conjugat cu proteină tetanică.

Doza de administrare este conformă preparatelor combinate sau monovalente, fiind de 0,5 ml/doză.

Calea de administrare se realizează intramuscular profund și, respectiv, subcutanat la persoanele din grupurile cu risc care prezintă diateze hemoragice.

Indicația de vaccinare este în conformitate cu schema de vaccinare a copilului până la un an, cu o primovaccinare la 2 și 4 luni și revaccinare la 11 luni. Pentru copiii nevaccinați cu vârsta de peste 15 luni, se recomandă o singură doză. La copiii cu vârsta de >5 ani și la adulți, vaccinarea nu are indicații de a se administra de rutină, cu excepția situațiilor în care persoanele fac parte din grupele de risc. În contextul protecției pacienților la care există recomandarea de splenectomie este de

preferat ca vaccinarea să se realizeze cu 14 zile anterior intervenției sau ulterior, după perioada de convalescență postoperatorie.

Durata de protecție se consideră a fi îndelungată, cunoscându-se faptul că după primovaccinare se atinge pragul protectiv de 0,15 µg/ml.

Contraindicațiile sunt rare, fiind menționate reacțiile severe prin sensibilizarea la componentele vaccinale administrate prin dozele anterioare. Vârsta <6 săptămâni poate fi o contraindicație justificată de pragul minim la care pot fi administrate preparatele care includ componenta anti-Haemophilus, cât și de faptul că poate fi înregistrată și o protecție pasivă prin anticorpii materni sau alimentația la sân.

Reacțiile adverse postvaccinale indezirabile sunt cele menționate la vaccinurile hexa- sau pentavalente, prin probabilitatea redusă de apariție a unor manifestări locale (durere, eritem, indurație), generale (febră >38°C, iritabilitate) și extrem de rare fenomene de tip anafilactic sau neurologice.

Rujeola. Rămâne în actualitate prin deficiențele înregistrate în asigurarea unei acoperiri vaccinale optime de peste 95%. Prin contagiozitatea ridicată și riscul complicațiilor imediate sau tardive (panencefalita sclerozantă subacută – PESS) sau riscul contaminării persoanelor neimunizate anterior, vaccinarea anti-rujeolă trebuie să rămână o prioritate a strategiilor de Sănătate Publică. În România, vaccinarea anti-rujeolică cu vaccin monovalent a fost introdusă în anul ***1979*** și din ***2004*** cu vaccin corpuscular viu atenuat rujeolo-rubeolo-urlian (ROR).

Vaccinul utilizat în prezent este un preparat combinat ROR sau, în unele țări, vaccinul rujeolo-rubeolo-urlian-varicelos constituit într-un singur preparat, la copiii până la 12 ani. [51]

Doza de administrare este de 0,5 ml/doză. Vaccinul trebuie administrat imediat după reconstituire (amestecul diluantului cu liofilizatul) sau păstrat în această formă la frigider (2°-8°C), dar nu mai mult de 8 ore.

Calea de administrare este de preferat subcutanată (posibil și intramusculară) în regiunea deltoidiană atât la copii (brațul drept, pentru a nu fi administrat în aceeași regiune anatomică cu vaccinul BCG), cât și la adulți. Contactul persoanelor vaccinate cu persoanele susceptibile, nevaccinate, nu este demonstrat ca un posibil contact infectant prin eliminarea virusului vaccinal prin secreții nazofaringiene sau conjunctivale. Totuși, se recomandă limitarea acestui contact timp de 7-28 de zile de la vaccinare.

Indicația de vaccinare pentru copiii care urmează schema PNI cuprinde 2 doze la 12 luni și, respectiv, 5 ani. În caz de epidemie, copiii neimunizați pot primi prima doză începând cu vârsta de 7 luni, iar a doua doză la vârsta de 12 luni, urmând să continue schema cu rapelul de la 5 ani. Atitudinea în caz de post-expunere va fi decisă de către medic. Se pot utiliza imunoglobuline specifice anti-rujeolă administrate de pre-

ferat în primele 24-72 de ore de la contactul infectant (maximum 6 zile), mai ales la gravidele nevaccinate sau persoanele care au o contraindicație absolută pentru a primi vaccinul. Vaccinarea în post-expunere trebuie instituită în primele 72 de ore de la contact, astfel: copiii sub un an dar nu mai puțin de 7 luni vor primi o doză în post-expunere, după care se va respecta vârsta de vaccinare conform calendarului, respectiv la 12 luni și 5 ani; copiii cu vârste de 1-13 ani vor primi două doze în conformitate cu antecedentele vaccinale; persoanele cu vârsta de 14-25 de ani vor primi 1 sau 2 doze la interval de minimum 1 lună *(obligatoriu, absența unei sarcini!)*, în funcție de antecedentele vaccinale și contextul epidemiologic; persoanele cu vârsta de 26-40 de ani cu antecedente vaccinale necunoscute sau fără dovada nivelului titrului de anticorpi protectori vor primi o doză de vaccin *(obligatoriu, absența unei sarcini!)*.

Durata de protecție este considerată pe o periodă lungă de timp. Este cunoscut faptul că 5% dintre vaccinați pot să nu răspundă la o primă doză, datorită unei inerții imunologice sau din motive tehnice, produse în timpul reconstituirii sau administrării vaccinului. Acestea pot avea un răspuns favorabil la administrarea celei de a II-a doze. Decizia de vaccinare cu ROR a persoanelor care au trecut prin una din bolile prevenite de acest vaccin combinat aparține medicului, dar se consideră că administrarea vaccinului nu prezintă nici un risc.

Contraindicațiile vor fi luate în considerare mai ales în contextul caracteristicilor preparatului (vaccin corpuscular, viu atenuat). Acestea sunt: în primul rând, antecedente de reacții alergice severe la o doză anterioară de vaccin sau la proteine (în special de ou); convulsii în antecedente; sarcină în evoluție *(totodată, se va evita sarcina cel puțin 30 de zile și până la 3 luni după administrarea vaccinului ROR!)*; persoane cu imunodeficiențe severe; antecedente de purpură tombocitopenică sau trombocitopenie importantă; intoleranță la fructoză. Se pot administra și alte vaccinuri simultan, dar în locuri anatomice diferite sau la un interval de minimum 30 de zile de la vaccinarea ROR. În situația în care este recomandat testul la tuberculină, acesta va fi efectuat înainte, simultan sau cel puțin la un interval de 6 săptămâni de la administrarea ROR. După administrarea de sânge, a unor produse de sânge sau imunoglobuline, vaccinarea va fi efectuată după o perioadă de 3 luni. Dacă vaccinarea a fost efectuată inițial, produsele amintite vor fi efectuate la un interval de minimum 2 săptămâni.

Reacțiile adverse postvaccinale indezirabile sunt reprezentate de reacții locale (eritem), febră și posibil erupție (rujeolă în miniatură), prurit, purpură. Se pot administra și alte vaccinuri simultan, dar în locuri anatomice diferite sau la un interval de minimum 30 de zile. Este de subliniat faptul că PESS ***NU*** este o complicație a vaccinării, ci este o complicație la distanță a trecerii prin infecția naturală produsă de o tulpină cu anumite

particularități de virulență, la persoanele care ***NU*** au fost vaccinate. ***NU*** a fost demonstrată științific relația între vaccinarea ROR și autism.

Rubeola. Ca și în cazul rujeolei, este o boală aflată în atenția Sistemului de Sănătate Publică pentru care se aplică metodologii standard de supraveghere, ca urmare a consecințelor pe care poate să le producă în cazul evoluției pe parcursul sarcinii (avort spontan, naștere prematură sau sindrom plurimalformativ – sindrom rubeolic congenital – SRC). Ținta OMS este de aducere sub control a acestei infecții, cu scăderea incidenței SRC la <0,1 cazuri la 100 000 de născuți vii. [52]. În România, vaccinarea anti-rubeolă a fost efectuată în mod sporadic până în anul ***2004,*** aceasta intrând în schema PNI prin utilizarea vaccinului ROR.

Vaccinul – idem rujeola.

Doza de administrare – idem rujeola.

Calea de administrare – idem rujeola.

Indicația de vaccinare – idem rujeola.

Durata de protecție – idem rujeola. Vaccinarea cu două doze poate să confere o protecție pe toată viața. Spre deosebire de virusul rujeolic din vaccinul ROR se consideră că virusul rubeolic vaccinal nu se transmite la alte persoane.

Contraindicații – idem rujeola.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile – idem rujeola. Sunt menționate ca o consecință a componentei anti-rubeolă din vaccinul ROR, limfadenopatii și artralgii care sunt însă tranzitorii.

Oreionul. Poate determina la copil complicații importante, cum ar fi meningita și surditatea neurosenzorială. Situația epidemiologică în țările în care se derulează programele de vaccinare demonstrează eficacitatea și eficiența vacinării în reducerea morbidității și a incidenței complicațiilor consecutive infecției urliene. [53]

Vaccinul – idem rujeola.

Doza de administrare – idem rujeola.

Calea de administrare – idem rujeola.

Indicația de vaccinare – idem rujeola.

Durata de protecție – idem rujeola.

Contraindicații – idem rujeola. În cazul componentei anti-infecție urliană se va evita administrarea vaccinului (valabil de fapt și pentru celelalte componente) la persoanele cu imunosupresie importantă (leucemie, limfoame, tumori maligne, tratamente imunosupresoare – posibil de vaccinat doar dacă a trecut o perioadă de întrerupere de minimum 1 lună pentru corticoterapie și 3 luni pentru chimioterapie). Diabetul zaharat nu constituie o contraindicație pentru vaccinare, decât numai temporară, în cazul decompensării.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile – idem rujeola. În foarte rare cazuri au fost raportate manifestări neurologice pasagere sau orhite urliene, la care însă nu s-a evidențiat legătura certă cu virusul vaccinal.

Infecția cu Streptococcus pneumoniae. Reprezintă o problemă importantă de sănătate în întreaga lume atât prin infecțiile invazive cu evoluție gravă (meningită, pneumonie, sepsis), cât și prin numărul mare de infecții neinvazive (sinuzite, otite medii acute). Datorită ratei înalte de infecție și mai ales a consecințelor pe care poate să le genereze, multe țări au introdus vaccinarea anti-pneumococ în schemele naționale de imunizare, inclusiv pentru imunizarea adulților aflați în grupele cu risc. [54]

România a făcut un pas important prin decizia din ***2010*** de includere a acestei vaccinări în PNI pentru imunizarea copiilor, dar considerentele economice au împiedicat realizarea în mod practic a campaniilor de vaccinare, aceasta rămânând ca opțională.

Vaccinul utilizat mult timp ca preparat polizaharidic neconjugat, conținând un număr de 23 de valențe, a fost diversificat prin introducerea preparatelor vaccinale polizaharidice capsulare purificate conjugate cu 7, 10 sau 13 valențe, care au îmbunătățit considerabil capacitatea de protecție și vârsta minimă la care poate fi efectuată primovaccinarea (de la peste 2 ani, în cazul preparatelor neconjugate, la minimum 6 săptămâni, în cazul celor conjugate). Și în cazul preparatelor conjugate un progres important a fost reprezentat nu numai de extinderea numărului de serotipuri cuprinse în vaccin, dar și de posibilitatea administrării la persoanele adulte sau vârstnice, cum este cazul vaccinului cu 13 valențe. Primele vaccinări cu preparate conjugate au fost efectuate cu vaccinul cu 7 valențe (serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F – conjugat cu o anatoxină difterică – CRM197), cu administrare în 3 doze la copiii din primul an de viață și o doză de rapel la intrarea în cel de-al doilea an de viață (cu variante de scheme pentru cei care primesc vaccinul la vârsta de 7-11 luni – 2 doze, și pentru cei vaccinați în intervalul 12-23 luni – 2 doze), fiind urmat de preparatele cu 10 valențe (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F – conjugat cu proteina D de H. influenzae nontipabil, anatoxină tetanică sau anatoxină difterică), respectiv 13 valențe (serotipurile 11, 31, 41, 51, 6A, 6B, 6F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F – conjugat cu CRM197). [55]

Doza de administrare este în cazul tuturor vaccinurilor anti-pneumococ de 0,5 ml de suspensie injectabilă.

Calea de administrare se preferă intramuscular în mușchiul coapsei la copil și în regiunea deltoidiană la copilul mare și adult. Administrarea subcutanată este posibilă în cazul persoanelor cu sindrom hemoragipar și trombocitopenie.

Indicația de vaccinare este pentru copiii din primul an de viață cu 3 doze, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze, vârsta minimă fiind de 6 săptămâni. Revaccinarea se recomandă cu o doză în intervalul 11-15 luni. Aceeași recomandare se aplică și în cazul copiilor prematuri (vârsta gestațională <37 de săptămâni). În cazul țărilor în care vaccinarea se realizează în cadrul PNI (deci, la nivelul unor cohorte mari de copii), primovaccinarea poate fi realizată cu două doze, începând cu vârsta de 2 luni și următoarea la 4 luni, menținâdu-se vârsta pentru rapel în intervalul 11-15 luni. Copiii la care schema de vaccinare debutează la 7-11 luni vor efectua 2 doze la un interval de 1 lună între acestea și revaccinarea cu o doză în cel de-al doilea an de viață. Copiii cu vârste de 12-23 de luni vor primi două doze administrate la un interval de 2 luni. În cazul copiilor și adolescenților cu vârste în intervalul 2 ani și 17 ani, vor primi o singură doză de vaccin, iar tinerii peste 18 ani și vârstnicii vor fi vaccinați cu preparatul conținând 13 valențe, cu o singură doză. Alte recomandări prevăd vaccinarea persoanelor aflate în grupurile cu risc: sepsis, meningite sau pneumonii recurente cu pneumococ, asplenie anatomică sau funcțională, sicklemie, diabet zaharat, astm bronșic, afecțiuni cronice cardiovasculare, pulmonare, renale, hepatice, afecțiuni hematologice maligne, cancer, infecție HIV+, receptori de transplant de organe sau celule stem, terapie biologică sau alte medicații imunosupresoare, fumători, vârstnici cu multiple comorbidități. La aceste categorii cu risc este recomandată vaccinarea antipneumococică și în contextul călătoriilor în diverse zone ale lumii. Vaccinul antipneumococic poate fi asociat cu oricare alt vaccin, inclusiv vacinul anti-gripă, cu condiția administrării în zone anatomice diferite.

Durata de protecție este estimată a fi de 5 până la 10 ani față de serotipurile cuprinse în preparatul administrat, după finalizarea întregii scheme de vaccinare. Revaccinarea poate fi recomandată în cazurile la care riscul infecției pneumococice se menține crescut și se va efectua peste 3 ani (în cazul persoanelor cu imunosupresie importantă) sau 5 ani de la ultima doză.

Contraindicațiile sunt limitate la cele menționate în cazul oricărui vaccin: reacții alergice la unul din componentele vaccinului; perioada de incubație, de stare sau convalescență a unei boli infecțioase (*este de menționat că se va evita vaccinarea în convalescența imediată a unei infecții pneumococice presupuse sau documentate datorită posibilității apariției febrei înalte după vaccinare. Se va aștepta trecerea perioadei de convalescență, de 7-14 zile după vindecarea clinică, după care se poate efectua vaccinarea)*; perioada de decompensare a bolii de bază; la mai puțin de 3 ani dacă a mai fost administrat un preparat anti-penumococ anterior. Dacă persoana a trecut printr-o infecție documentată cu penumococ, vaccinarea ***NU*** este contraindicată.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile sunt posibile, menționându-se cele locale (eritem, induratie, edem, durere) sau generale (febră, anorexie, modificări de comportament), însă de intesitate redusă.

Infecția cu papillomavirusul uman (HPV). Este una din infecțiile în legătură cu care, în ultimul deceniu, s-au făcut mari progrese în domeniul cunoașterii și, mai ales, al prevenției. Relația cauzală între infecția cu HPV (mai ales serotipurile 16, 18, dar și alte serotipuri oncogene) și cancerul de col uterin a fost demonstrată cu certitudine de către Prof. Harald zur Hausen, care a primit în 2008 Premiul Nobel pentru această descoperire. [56]. În mai multe țări vaccinul anti-HPV a fost inclus în programul de imunizare a populației generale. Încercările făcute în România pentru adoptarea strategiei de includere în PNI s-au soldat cu eșec. Cauzele sunt multiple, dar cea mai importantă a fost complianța redusă a populației la această măsură, care urmărea reducerea/întreruperea circulației serotipurilor 16, 18 dovedite a fi răspândite.

Vaccinul se regăsește în prezent sub forma a 3 preparate subunitare, care conțin proteina majoră L1 din componenta capsidei virale externe, produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant. Aceste vaccinuri sunt: bivalente și conțin serotipurile 16 și 18, pentavalente cu serotipurile 6, 11, 16, 18, respectiv nonavalente (serotipurile 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11). De la această tehnologie de preparare a vaccinurilor HPV, se are în vedere obținerea unui vaccin terapeutic HPV conținând o componentă poli-epitopă CTL și HTL, care reprezintă determinanți antigenici care stimulează limfocitele T citotoxice (CTL) și limfocitele T helper (HTL). Acești epitopi sunt derivați din proteinele virale HPV E1/E2/E6/E7 ale tipurilor HPV 16, 18, 31, 45. Totodată, în faza de studiu clinic se află un alt preparat care conține proteine virale L2/E6/E7 ale HPV 16. [57]

Doza de administrare este de 0,5 ml/doză.

Calea de administrare este intramusculară la nivelul regiunii anterolaterale a coapsei la copii și deltoidiană la adulți.

Indicația de vaccinare constă în imunizarea populației din grupa de vârstă 9-14 ani dar și până la 26 de ani, în 3 doze, la un interval de minimum 1 lună între prima și a doua și de 6 luni între cea de a III-a doză și prima. În cazul vaccinului pentavalent (6, 11, 16, 18) recomandarea vizează vaccinarea atât a fetițelor, cât și a băieților deoarece imunizarea este utilă prevenirii nu numai a cancerului de col uterin, dar și a cancerului anal, cancerului oral (limbă, faringe), a gâtului, condiloamelor, leziunilor precanceroase (la nivel vulvar, al vaginului, anusului, colului uterin, penisului). Persoanele care fac parte din grupele cu risc pentru dobândirea unei infecții cu transmitere sexuală (persoanele HIV+, prostituate, homosexuali etc.) pot primi recomandarea de vaccinare anti-HPV.

Durata de protecție este considerată optimă și după un deceniu de la efectuarea primelor vaccinări în populația generală, fapt demonstrat prin menținerea titrurilor postvaccinale de peste 10 ori mai crescute față de nivelul anticorpilor rezultați în urma trecerii prin infecția naturală. Până în prezent nu s-a stabilit oportunitatea administrării unei doze de rapel.

Contraindicațiile sunt limitate la cele precizate și în cazul tuturor preparatelor vaccinale (sensibilizarea la componentele vaccinale, alergie la latex – din care este preparată seringa preumplută; boala acută în evoluție). Vaccinul ***NU*** se administrează în timpul sarcinii.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile sunt mai frecvent locale (durere, eritem, edem) și generale, reprezentate de febră.

Infecția cu rotavirus. Este din ce în ce mai mult răspândită atât în țările dezvoltate, dar și în alte teritorii, inclusiv în România, fiind responsabilă de un număr semnificativ de gastroenterite, dar și de decese secundare acestora prin sindromul de deshidratare sever pe care-l produce. Cele mai multe infecții sunt determinate de tipul A cu proteinele de înveliș exterior VP7 sau proteina G și VP4, sau proteina P. Serotipurile cele mai răspândite sunt G1, G3, G4 și G9, în asociere cu P, cât și G2 în asociere cu P. [58]

Numeroase țări dezvoltate au introdus acest vaccin în programul de imunizări, în România fiind o vaccinare cu caracter opțional.

Vaccinul este un preparat viu atenuat tetravalent și pentavalent, care asigură protecția față de serotipurile cirulante de rotavirus G1-G3, G4 și G9, respectiv G1, G2, G3, G4 și P1.

Doza de administrare este de 1 ml pentru vaccinul tetravalent și 2 ml pentru vaccinul pentavalent.

Calea de administrare este cea orală pentru ambele preparate, cu diferența că vaccinul tetravalent necesită a fi preparat înainte de administrare, iar cel pentavalent este în formula reconstituită.

Indicația de vaccinare este pentru protecția copiilor față de infecția cu rotavirus în primele 2-24 luni de viață, când riscurile sunt mai crescute pentru dezvoltarea unei forme severe. Vaccinul tetravalent se administrează în două doze începând cu vârsta de 6 săptămâni până la 24 de săptămâni (2 luni și respectiv 4 luni), iar cel pentavalent începând cu 6 săptămâni până la 36 de săptămâni (2 luni, 4 luni și 6 luni). Aceeași schemă de vaccinare poate fi utilizată și la sugarii care s-au născut cu până la 13 săptămâni înainte de termen (începând cu vârsta gestațională de 27 de săptămâni).

Durata de protecție se consideră că este optimă după administrarea dozelor recomandate în schema de vaccinare. Nu este necesară o doză de rapel, iar vârsta maximă pentru administrarea ultimei doze (a doua sau respectiv a treia) este de 8 luni.

Contraindicațiile cele mai frecvente sunt: hipersensibilitate (alergie) la oricare dintre componentele vaccinului, alergie după administrarea anterioară a unei doze de vaccin anti-rotavirus, invaginație, afecțiuni intestinale care ar putea să determine risc de invaginație (malformații congenitale ale tractului gastrointestinal), prematuritatea (risc de apnee), imunodeficiența, intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile posibile: diaree, vărsături, febră, stare de iritabilitate, lipsa apetitului, și rare: bronhospasm, urticarie. ***NU*** este confirmat riscul de invaginație.

Infecția cu meningococ. Reprezintă o problemă globală de sănătate ca urmare a reemergenței, mai ales în zonele sub-sahariene (*„centura meningitică africană"*), dar și a emergenței unor tulpini cu patogenitate ridicată (Y,W135), care pot fi importate în zone cu endemicitate scăzută prin mișcarea intensă și rapidă a populației între diverse țări și continente. [59]

România este una din zonele cu endemicitate scăzută (<1 caz la 100 000 de locuitori), dar evenimentele sub formă de izbucniri epidemice la intervale de minimum 9-15 ani sau cazurile sporadice fulminante de meningococemie la vârste de peste 5 ani și chiar la adulții tineri determină supravegherea epidemiologică, cunoașterea și recomandarea vaccinării în situațiile cu risc potențial.

Vaccinul a înregistrat o evoluție remarcabilă în ultimii ani. Astfel, de la preparatele polizaharidice bivalente (A + C), care au fost de mare utilitate timp de numeroase decenii, în prezent sunt tot mai multe preparate combinate – conjugate care, pe lângă imunogenicitatea crescută, asigură și o protecție largă în contextul circulației diverselor serotipuri de meningococ (A, B, C, Y, W135). Este remarcat faptul că serotipurile B, Y, W135 sunt din ce în ce mai frecvent întâlnite în infecțiile invazive grave. Superioritatea preparatelor conjugate, utilizându-se diverse suporturi de transport (proteina de Corynebacterium diphteriae, anatoxina diftерică), este dovedită atât prin scăderea vârstei la care pot fi administrate (începând cu 2 luni, 9 luni sau 12 luni, față de vârsta minimă de 2 ani pentru preparatele polizaharidice neconjugate), cât și prin imunogenicitatea crescută în contextul asigurării asocierii mai multor tulpini vaccinale de meningococ sau de alte antigene (exemplu de Haemophilus influenzae b). [60,61]

Doza de administrare este de 0,5 ml pentru toate produsele vaccinale cunoscute până în prezent. Vaccinurile conjugate sunt în general preparate prin combinarea substanței liofilizate cu diluantul și trebuie administrate imediat după reconstituire.

Calea de administrare este intramusculară sau subcutanată în cazul persoanelor cu trombocitopenie, în mușchiul coapsei la copil și deltoid la adult.

Indicația de vaccinare constă în imunizarea copiilor aflați în zone endemice pentru infecția cu meningococ. Unele preparate conjugate sunt recomandate începând cu vârsta de 2 luni, 9 luni sau 12 luni, în funcție de caracteristicile produsului vaccinal. Alte vaccinuri pot fi administrate peste vârsta de 2 ani, cum este situația preparatelor polizaharidice neconjugate A + C. Copiii și adulții pot să beneficieze de protecție prin administrarea vaccinurilor în următoarele situații: implant cohlear, splenectomie *(se recomandă administrarea cu minimum 14 zile înainte de intervenție și în situațiile în care splenectomia a fost efectuată în urgență, după trecerea perioadei de convalescență postoperatorie)*, deficit de complement și hipogamaglobulinemie, recipienți de transplant sau de terapie biologică *(extrem de important, deoarece începerea tratamentului este condiționată și de asigurarea prealabilă a unei protecții optime anti-infecție cu meningococ!)*, călătorii în zone endemice cu risc crescut, admiterea pentru frecventarea unor colegii sau universități unde există o comunitate largă de adolescenți și tineri adulți *(condiție solicitată pentru tinerii care doresc să studieze în unele instituții de învățământ din Anglia sau SUA)*.

Durata de protecție este asigurată prin administrarea unor doze de rapel, în funcție de preparatul vaccinal, între 2 și 4 ani de la prima doză.

Contraindicațiile și, mai ales, măsurile de precauție sunt limitate (reacții de sensibilizare la componentele vaccinale, stări acute febrile).

Reacțiile adverse postvaccinale indezirabile sunt rar semnalate, cum ar fi cele de la locul administrării vaccinului. În mod excepțional, au fost raportate manifestări după vaccinare, cum ar fi: iritabilitate, astenie, febră, fenomene urticariene, meningism, convulsii, mialgii, artralgii.

Varicela. Este o boală infecțioasă manifestată epidemic în colectivitățile de preșcolari și școlari în țările în care nu se aplică programe de prevenție prin vaccinare, contagiozitatea acesteia fiind ridicată (>95%). Există și riscul unor infecții secundare recurente, la vârste înaintate, prin manifestări de tip herpes-zoster. [62]

În România, unde vaccinarea este opțională, s-a înregistrat în anul 2015 o creștere a incidenței bolii la 204,03 cazuri la 100 000 de locuitori, una din cele mai mari morbidități raportate printr-o boală infecțioasă.

Vaccinul este obținut din tulpina Oka, înalt imunogenă și se găsește sub forma unor vaccinuri viu atenuate monovalente sau combinate RORV.

Doza de administrare este de 0,5 ml/doză după reconstituirea vaccinului din liofilizat și diluant. Se recomandă utilizarea a două doze, cea de-a doua fiind administrată la cel puțin 6 săptămâni de prima, dar nu mai devreme de 4 săptămâni.

Calea de administrare este subcutanată *(niciodată intradermică!)*, în regiunea deltoidiană, cu precauții în asigurarea evaporării substanței dez-

infectante la locul de administrare a vaccinului, astfel încât aceasta să nu inactiveze reacția vaccinală locală.

Indicația de vaccinare este o doză la vârsta de peste 9 luni și cea de-a doua la 6 săptămâni de la prima doză. La copiii mai mari și adulți se pot administra două doze cu respectarea intervalului de 6 săptămâni între acestea. Recomandarea de vaccinare poate fi făcută la persoanele sănătoase care nu au trecut prin boală și care pot prezenta un risc crescut de a contacta boala (personal medical, personal din sistemul de învățământ, mai ales preșcolar și școlar, contacții din familiile unde sunt copii care frecventează grădinițe sau școli primare). Pacienții cu afecțiuni sau cu tratamente care determină imunosupresii și pot dezvolta forme severe de infecție cu virusul varicelozosterian pot fi vaccinați în condițiile în care starea acestora o permite (tumori maligne, leucemii, boli autoimune, alte boli cronice severe, transplant de organ). În situația de expunere certă, profilaxia infecției la persoanele care au contraindicații absolute de vaccinare (gravide, persoane în perioada de imunosupresie majoră) se face prin administrarea de imunoglobuline specifice, în maximum 96 de ore de la contactul infectant. Pentru persoanele la care vaccinarea poate fi efectuată, administrarea vaccinului nu trebuie să depășească intervalul de 72 de ore din momentul contactului. Chiar dacă vaccinarea nu reduce în mod absolut riscul de producere a bolii, forma de manifestare va fi mult mai ușoară.

Durata de protecție este apreciată ca îndelungată, fiind considerată de bună calitate după administrarea corectă a celor două doze vaccinale. Studiile efectuate au demonstrat că eficacitatea vaccinului a fost de 92% la copiii vaccinați din grupa de vârsta 1-10 ani și de 100% pentru boala moderată și severă. [63]

Contraindicațiile sunt similare cu cele menționate în cazul oricărui vaccin viu atenuat. Imunosupresia severă care limitează administrarea vaccinului poate fi considerată la un număr <1 200 limfocite/mm^3 și, respectiv, la persoanele HIV+ cu un nivel de CD4 <400/mm^3. Sunt contraindicate de la vaccinare gravidele, pacienții cu TBC în forma activă și aflați sub tratament. Persoanele care au primit imunoglobuline, sânge sau derivate de sânge vor fi vaccinate după cel puțin 3 luni. *Femeile care au fost vaccinate cu vaccin anti-varicelă* ***NU*** *vor rămâne însărcinate decât după minimum 3 luni de la imunizare.*

Reacții adverse postvaccinale indezirabile mai frecvente sunt cele locale (eritem, edem, indurație, durere), de obicei după cea de-a doua doză, posibil febră sau erupție cutanată tranzitorie. În rare cazuri au fost consemnate fenomene de sensibilizare imediată sau întârziată, șoc anafilactic sau convulsii. Se atenționează persoanele care au fost vaccinate (și în special în cazul copiilor) să nu se utilizeze pentru combaterea febrei preparatele care conțin salicilați, datorită riscului producerii sindromului Reye.

Infecția cu virusul hepatitei virale A. Frecvența și contagiozitatea crescute și riscul de adultizare a acestei infecții a determinat ca multe țări cu standard economic crescut să adopte o politică de imunizare a populației încă din copilărie și să asigure protecția adulților aflați la risc. În România incidența bolii se menține crescută la o valoare raportată în anul 2015 de 26,31 cazuri la 100 000 de locuitori. Fenomenul este probabil mult mai amplu, dat fiind faptul că 80% dintre îmbolnăviri se prezintă sub forme asimptomatice.

Vaccinul utilizat în prezent este un preparat inactivat, adsorbit pe hidroxid de aluminiu, monovalent sau sub forma combinată anti-hepatită A și B, fiecare din variante în forma pediatrică pentru copiii până la vârsta de 16 ani și, respectiv, pentru adolescenți și adulți, începând cu vârsta de 16 ani. Vaccinarea anti-hepatită A a fost introdusă în SUA începând cu anul 1995 pentru protejarea persoanelor cu risc (personal medical, personalul instituțiilor de învățământ pentru copii și școlari sau centrele de îngrijire a copiilor sau a celor de management al deșeurilor și de aprovizionare cu apă, persoane adulte care călătoresc în zone endemice) pentru ca, ulterior, în anul 2005, vaccinul să fie inclus în programul de imunizare cu recomandarea de a fi administrat la copiii de 12, respectiv, 23 de luni. [64]

În România vaccinarea este opțională pentru părinții care doresc să-și imunizeze copiii sau se realizează în funcție de contextul clinic (persoanele cu hepatopatii cronice, receptorii de transplant, hemodializați, HIV+) și epidemiologic (în focare, la populația din zone calamitate, adulții care călătoresc în regiuni cu endemicitate ridicată etc.).

Doza de administrare este de 0,5 ml sau în cazul altor produse de 1 ml/doză, în deltoid.

Calea de administrare este intramusculară și, în cazuri particulare de trombocitopenie, se poate administra subcutanat.

Indicația de vaccinare pentru copiii cu vârsta de peste 12 luni, adolescenți sau adulți se face respectându-se condiționarea preparatului vaccinal în funcție de categoria de vârstă. Doza de rapel este recomandată după 6-12 luni de la primovaccinare. În cazul în care s-a depășit intervalul de 18 luni, nu este necesar să se repete prima doză, dar se va verifica existența titrurilor protective. Este de avut în vedere că vaccinarea poate fi recomandată la persoanele cu boli hepatice cronice de diverse etiologii (inclusiv hepatite cu virus B, C, D), la aceștia infecția cu virusul A putând evolua într-o formă mult mai gravă sau fulminantă.

Durata de protecție este considerată practic pentru toată viața, preparatul fiind înalt imunogen, mai ales după administrarea corectă a dozei de primovaccinare și de rapel. Totodată, pentru România rata de protecție este menținută înaltă și în contextul boosterului, care se poate

realiza natural, prin contactele oculte repetate, în contextul epidemiologic specific.

Contraindicațiile sunt limitate la cele comune care trebuie avute în vedere la administrarea preparatelor vaccinale, respectiv reacția alergică la oricare din componentele vaccinului; perioadele de incubație, de stare sau convalescență a unor boli acute. În cazul persoanelor cu imunosupresie, vaccinul nu este contraindicat dacă riscul de contaminare este important, dar se va avea în vedere că răspunsul imun poate fi sub nivelul așteptat. În cazul persoanelor care au titruri anti-hepatită A (prin trecerea prin boală și rămasă necunoscută ca urmare a caracterului asimptomatic), vaccinarea nu produce evenimente adverse.

Reacțiile adverse postvaccinale indezirabile sunt puțin frecvente și se manifestă prin reacții locale la locul administrării vaccinului. În procente limitate sunt menționate febră, adinamie, dar nu au fost raportate reacții grave.

Gripa. Este boala care a determinat numeroase pierderi de vieți omenești atât prin manifestarea ei de tip epidemic, cât și pandemic. În toate țările vaccinarea anti-gripă este efectuată anual prin utilizarea unui vaccin specific care protejează împotriva tulpinii circulante în respectivul sezon epidemic. Strategiile de vaccinare sunt stabilite de către OMS și fiecare țară în parte, în acord cu precizările care sunt recomandate își desfășoară campaniile în perioada octombrie-martie a fiecărui an. [65]

Vaccinul utilizat în prezent este un preparat inactivat și se prezintă sub forma unor formule vaccinale trivalente (două subtipuri de virus gripal A și un subtip de virus B) sau tetravalente (două subtipuri de virus gripal A și două subtipuri de virus B). Aceste subtipuri sunt stabilite de către OMS, pentru emisfera nordică, în luna august a fiecărui an. [66]

Doza de administrare este de 0,25/doză la copiii între 6 luni și 35 de luni și 0,5 ml/doză la copiii peste 35 de luni, la adulți și vârstnici.

Calea de administrare utilizată este cea intramusculară, profund în mușchiul coapsei la copilul mic și în deltoid la copilul mare și adult.

Indicația de vaccinare este stabilită atât pentru populația generală, cât și pentru grupele cu risc particular care pot dezvolta forme grave de boală ca urmare a infecției directe cu virusul gripal (mai ales cel pandemic), dar și complicații variate care pot apărea în cursul sau după infecția virală. Vaccinul trivalent se poate administra la copiii cu vârsta între 6 luni și 8 ani în două doze la interval de o lună *(a doua doză se administrează numai când copilul primește pentru prima dată vaccin anti-gripă)*. Copiii peste 9 ani, adolescenții și adulții primesc câte o doză *(considerându-se că au mai primit în antecedente vaccin anti-gripă)*. Vaccinul tetravalent se administrează la copiii de 3-9 ani în două doze (dacă nu au mai primit anterior vaccin anti-gripă tetravalent) sau o singură doză. La

copiii peste 9 ani, adolescenți și adulți se administrează o singură doză. Persoanele considerate din grupele de risc care au recomandarea anuală de a primi vaccinul anti-gripă sezonier sunt: persoanele >64 de ani; copiii și adulții de orice vârstă cu boli cronice pulmonare, cardiovasculare, hepatice, metabolice, renale, hematologice, neoplazice, infecție HIV; personalul medical și nemedical care lucrează în instituții de sănătate, de îngrijire a copilului sau vârstnicilor; personalul care lucrează în instituții de învățământ; funcționarii care lucrează în sectorul public și sunt expuși contactului cu numeroase persoane; persoanele cu responsabilități majore de stat și strategice; femeile gravide; persoanele din anturajul sugarilor sau al indivizilor care au contraindicația de a fi vaccinate cu vaccin anti-gripă (strategia *„cocoon"*).

Durata de protecție este limitată la un an.

Contraindicațiile sunt determinate de alergia la ou sau reacția de sensibilizare la proteine, diverse antibiotice (în special neomicină) sau la alte componente din structura vaccinului. În prezent, producătorii fac eforturi pentru îndepărtarea substanțelor adjuvante din vaccinurile gripale cu dificultăți importante în asigurarea imunogenicității optime a preparatului vaccinal. Ca precauții, va fi evitată administrarea de vaccin anti-gripă la persoanele cu boli acute sau boli cronice decompensate și istoric de sindrom Guillain-Barré.

Reacțiile adverse postvaccinale indezirabile sunt încadrate în *foarte frecvente:* cefalee, mialgii, artralgii, astenie, durere sau roșeață la locul administrării vaccinului; *frecvente:* febră, frisoane, stare de rău, artralgii, mialgii, și *rare:* prurit, urticarie, parestezii, nevralgii, adenopatie.

Rabia. Rămâne în actualitate mai ales în țările în care nu există un control al animalelor peridomestice sau sălbatice. Vaccinarea este realizată de medicul infecționist în cadrul Centrelor antirabice autorizate și organizate din spitalele de profil în care se realizează profilaxia post-expunere sau în situații speciale ale călătorilor în cabinetele de vaccinologie (în rare cazuri) prin efectuarea profilaxiei pre-expunere.

Vaccinul utilizat în prezent este un preparat inactivat, cultivat pe linii celulare VERO, tulpina WISTAR RABIES PM/WI 38-1503-3M ≥2,5 UI/ml, sau vaccin inactivat propagat pe culturi celulare primare de fibroblaste de pasăre, tulpina Flury LEP ≥2,5 UI/ml. La acestea se pot asocia imunoglobulina antirabică de cal 200-400 UI sau proteine umane conținând imunoglobuline antirabice umane de tip IgG ≥150 UI/ml.

Doza de administrare se realizează cu 0,5 ml/doză sau 1 ml/doză, în funcție de preparatul vaccinal utilizat, și imunoglobuline specifice antirabie 20 UI/kg sau 40 UI/kg, în funcție de produs.

Calea de administrare este strict intramusculară în regiunea coapsei la copil și deltoidiană la adult.

Indicația de vaccinare în post-expunere este stabilită în funcție de categoria de contact (după recomandările OMS): *categoria I* (atingerea animalului sau contactul salivei animalului cu tegumentul intact) – numai spălare cu apă și săpun; *categoria II* (zgârieturi sau abraziuni minore fără sângerare) – antiseptizarea plăgii + vaccinarea completă cu 5 doze (zilele 0-3-7-14-30, cu sau fără administrarea unei doze și în ziua 90) + ATPA; *categoria III* (mușcături, zgârieturi unice sau multiple, contact cu saliva animalului, contact cu lilieci), cu risc mult crescut dacă leziunile sunt în regiunea cap și gât, torace, membre superioare, organe genitale externe – antiseptizarea leziunilor + vaccinare completă cu 5 doze (zilele 0-3-7-14-30, cu sau fără administrarea unei doze și în ziua 90) + administrarea imediată a imunoglobulinelor specifice anti-rabie, 1/3 în jurul plăgii și restul intramuscular, fără a fi amestecat cu vaccinul +/- ATPA, +/- antibioterapie + toaletă chirurgicală a plăgii fără suturare, cel puțin 3 zile de la producerea ei. [67]

Durata de protecție post-expunere este apreciată în funcție de statusul pacientului, respectiv dacă anterior producerii unei noi plăgi a prezentat următoarele situații: ultima vaccinare în ultimii 5 ani – se vor administra 2 doze (zilele 0-3); ultima vaccinare la mai mult de 5 ani sau antecedente vaccinale incerte – se vor administra 5 doze (zilele 0-3-7-14-28) +/- imunoglobuline antirabice, în funcție de context.

Contraindicații în cazul profilaxiei post-expunere: ***NU*** există nici o contraindicație.

Reacții adverse postvaccinale indezirabile mai frecvente pot fi: *locale* (durere, eritem, edem, prurit, induratie), la locul administrării vaccinului; *sistemice* (febră, frisoane, stare de astenie, cefalee, amețeli, artralgii, mialgii, tulburări gastrointestinale); și *rare* (reacție anafilactică).

VACCINURILE RECOMANDATE ÎN CONDIȚII DE CĂLĂTORIE INTERNAȚIONALĂ

Călătoriile fac parte, în prezent, din modul nostru de viață și de comunicare, fiind un important fenomen social. Medicina călătoriilor a apărut ca un domeniu multidisciplinar, absolut necesar în prezent, atât pentru evaluarea riscurilor, dar mai ales pentru oferirea unei consultanțe specializate și avizate în vederea prevenirii evenimentelor care pot apărea în acest context particular.

Condițiile epidemiologice variate pentru diversele destinații, motivul și durata călătoriei, vârsta celor care călătoresc, accesibilitatea la facilitățile minime obligatorii de alimentație, furnizarea de apă potabilă, asigurarea igienei, odihnei și limitarea aglomerărilor fac posibile apariția

unor boli de variate cauze, infecțioase și neinfecțioase, care pot pune viața în pericol.

În cadrul consultației înaintea plecării într-o călătorie sunt necesare mai multe informații care interesează atât medicul, dar și persoana care urmează să facă deplasarea. [68]

Medicul va evalua: starea de sănătate a călătorului (antecedentele, medicația, existența unui teren atopic, imunizările anterioare) și potențialul de risc în timpul călătoriei (anotimp, durată, modalitatea de transport), activități planificate etc.

Recomandările practice se vor referi la: boli preventibile prin vaccinare; diareea călătorului și combaterea acesteia; prevenirea malariei; măsuri pentru evitarea înțepăturilor de insecte/mușcături de animale; boli transmise prin vectori sau prin apă, alimente, contact etc.; siguranță personală, comportament și sănătate, legat de activitatea sexuală; boli determinate de condițiile de mediu (altitudine, temperaturi crescute/scăzute, scufundări); rău de mișcare și decalaj orar; călătorii prelungite; călătorii în condiții speciale de risc (femeia în perioada graviditățiii, imunodepresați, vârstnici, persoane cu diabet sau alte boli cu risc de decompensare); surse de informare; trusa de călătorie; asigurarea medicală; accesul la îngrijri medicale în timpul călătoriei; ***vaccinările necesare.***

EVALUAREA STĂRII PERSOANEI LA ÎNTOARCEREA DIN CĂLĂTORIE

Evaluarea riscurilor în condiții de călătorie

Medicul va proceda la evaluarea și managementul riscului unei boli infecțioase după un algoritm specific. [69]. Evaluarea riscului și a pericolului reprezintă cunoașterea, caracterizarea și analiza agentului patogen și a circumstanțelor în care poate apărea, în situația unei călătorii într-o zonă endemică pentru bolile cu potențial de transmitere. În acest context se vor aprecia: potențialul de expunere la unul sau mai mulți agenți patogeni; evaluarea pericolului prin aprecierea caracteristicilor microorganismului/microorganismelor implicate și aspectele determinate de vulnerabilitatea dependentă de particularitățile individului, cele organizaționale și sociale.

Potențialul de expunere la unul sau mai mulți agenți patogeni se poate estima în funcție de particularitățile epidemiologice ale zonei în care călătorește persoana. În acest scop, există o întreagă rețea de informații furnizate de organismele internaționale care monitorizează situația epidemiologică din întreaga lume, cum a fi Organizația Mondială a

Sănătății (OMS), European Center for Disease Control (ECDC), Center for Disease Control (CDC) – Atlanta (SUA), cât și prin sistemele de alertă puse în practică ca urmare a funcționării Regulamentului Sanitar Internațional (RSI) în Regiunea Europeană OMS. Fenomenul de emergență și reemergență a bolilor infecțioase se reflectă în varietatea bolilor care pot apărea în contextul unei călătorii în teritorii cu risc crescut. Aceste boli se caracterizează printr-o incidență locală, regională sau internațională crescută și răspândire către noi zone geografice. Supravegherea și controlul epidemiologic al bolilor emergente și reemergente implică o colaborare multidisciplinară și o implicare inclusiv din partea liderilor politici. Dintre bolile emergente cu risc crescut pentru călători se remarcă zoonozele/zooantroponozele, bolile transmise prin vectori, bolile respiratorii, bolile transmise prin apă și alimente. [70]

Zoonozele și zooantroponozele sunt boli cu risc crescut pentru călători deoarece, frecvent, persoanele au tendința să pătrundă în regiuni anterior nelocuite, cu modificări demografice și ale sistemelor ecologice, ceea ce face posibil contactul omului cu populații de animale, anterior izolate. Transferul agenților patogeni de la animalele sălbatice la cele domestice și ulterior la om, consumul de alimente de origine animală neprelucrate sau prelucrate termic parțial pot crea riscul apariției zooantroponozelor (ex.: gripa cu virus A emergent, Ebola, SARS, rabia, infecția cu virusul West Nile, hantavirus, boala Lyme, pesta, tularemia, leptospirozele, dar și cele determinate de unele tulpini de Salmonella sau Campylobacter).

Bolile transmise prin vectori sunt numeroase și multe dintre acestea rămân nediagnosticate. Malaria deține un loc prioritar în preocupările legate de prevenirea și controlul bolilor care pot apărea în condițiile de călătorie, deoarece în ultimele decenii este tot mai pregnantă tendința de emergență prin creșterea incidenței și prevalenței în numeroase zone ale globului, inclusiv în cele temperate, sau în forma de malarie aeroportuară. Vectorii care pot transmite agenți patogeni de la animale sau chiar de la om fac posibilă o rapidă răspândire a infecțiilor din zone cu endemicitate crescută spre teritorii indemne, prin deplasarea indivizilor contaminați. Aceste riscuri sunt majore în cazul unor boli cum ar fi: febra galbenă, encefalita cu virusul West Nile, infecția cu virusul Chikungunya, infecțiile determinate de Borrelia (boala Lyme).

Bolile respiratorii sunt un pericol în cazul călătoriilor, deoarece patogenii transmiși prin aerosoli direct sau indirect au un potențial crescut de răspândire globală. Exemplele sunt multiple, fiind implicate persoanele care au circulat, într-un timp scurt, în diverse zone geografice: pandemia de gripă A(H1N1), gripa A(H5N1), SARS, tuberculoza MDR, infecția cu meningococ cu serotipuri diferite (A, C, Y, W135), infecția cu

Streptococcus pneumonie, serotipuri care determină forme de tip invaziv (meningite, pneumonii, sepsis) etc.

Bolile transmise prin apă și alimente sunt determinate de agenți patogeni care generează forme grave în condițiile unor călătorii, cum ar fi cele determinate de Salmonella typhi sau alte tipuri de Salmonella, Campylobacter, E. coli enterohemoragic, virusul hepatitei A, vibrionul holeric, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum etc. În contextul politicilor de eradicare a poliomielitei, cu zone geografice extinse în care a fost declarată întreruperea circulației virusului poliomielitic sălbatic (Europa, Americile, Australia, Asia de Vest), lipsa protecției celor care călătoresc în regiuni încă la risc (India, unele regiuni din Africa) pentru această boală face să întârzie momentul eradicării mondiale și pune în pericol sănătatea celor neconsiliați pentru a se vaccina.

Consumul de fructe, legume, de apă provenită din surse nesigure, lipsa igienei în condiții de călătorie sunt la originea producerii a numeroase afecțiuni.

Evaluarea pericolului prin aprecierea caracteristicilor microorganismului/microorganismelor este realizată printr-o estimare a virulenței, transmisibilității, patogenezei, condițiilor de mediu care influențează dezvoltarea și supraviețuirea germenului (inclusiv pH-ul, temperatura, umiditatea, ploile și vegetația). Pentru a aprecia corect expunerea, este utilă informarea cu privire la:

– răspândirea agentului patogen și distribuția lui în populația umană, animale, păsări și/sau mediul natural de interes. Pentru bolile emergente, pericolul este major prin caracteristica manifestării acestora în condițiile unor nișe ecologice, iar agresivitatea microorganismului este crescută. Vectorii care transmit germenul, precum și existența surselor animale, la care se asociază pătrunderea omului în focalitatea naturală a acestora sunt condiții care cresc potențialul de răspândire a unei boli dobândite în condițiile unei călătorii;

– modurile de transmitere;

– informații despre epidemii anterioare cu etiologie necunoscută sau determinate de agenți patogeni emergenți/reemergenți.

Vulnerabilitatea dependentă de particularitățile individului, de cele organizaționale și sociale este un aspect important în acțiunile de management al riscului de infecție la călători, prin implicarea factorilor dependenți de gazda umană, cei dependenți de condițiile sistemului de asigurare a îngrijirilor și, nu în ultimul rând, de cei care creează contextul siguranței în care se desfășoară călătoria.

Factorii dependenți de gazdă sunt reprezentați de: condiții medicale care determină deficiențe ale imunității; malnutriție; factori dependenți de frecvența, intensitatea, natura și durata expunerii; factori dependenți de comportament – igiena mâinilor, igiena respiratorie, comportamentul sexual, utilizarea de droguri sau alte manevre ilicite (tatuaje, pearcing etc.).

Factori organizaționali: eficiența sistemului de sănătate; contextul prevederilor privind acțiunile de prevenție și control; calitatea și standardele pentru produsele terapeutice; calitatea și standardele pentru apă, alimente și măsurile de sanitație, calitatea aerului, siguranța chimică; existența sistemelor de supreveghere, disponibilitatea serviciilor de diagnostic, inclusiv de laborator; posibilitatea izolării cazurilor/carantină și a existenței sistemului de alertă rapidă; rețeaua de supraveghere sanitar-veterinară în legătură cu cea umană; programe de imunizare a populației; programe de control al vectorilor.

Factori sociali: conflicte politice și sociale; fenomene de migrație a populației; incoerența sistemelor de asigurare a sănătății; creșterea animalelor în ferme individuale.

În condițiile unui risc potențial crescut de boală preventibilă prin vaccinare, se va stabili recomandarea, în acord cu reglementările oficiale ale OMS, CDC și ECDC, fiind alcătuită o schemă individualizată.

Recomandări privind prevenţia prin vaccinare în condiţii de călătorie

Vaccinarea anti-febră galbenă (anti-infecție cu virusul amaril). Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține virus viu atenuat, cultivat pe ouă embrionate de găină. Produsul se prezintă sub forma liofilizată și necesită prepararea prin combinare cu solventul pentru obținerea dozei de 0,5 ml de suspensie injectabilă. *Se administrează* subcutanat (s.c.) sau intramuscular (i.m.), ***NU*** intravenos (i.v.).

- *Indicații:* deplasarea în zone endemice. *În mod frecvent se solicită dovada vaccinării la intrarea sau la ieșirea din zona respectivă.* [Tabelul III]. [71]

TABELUL III Țări care solicită certificatul de vaccinare anti-febră galbenă (după OMS) [72]

Angola	Ecuador	Panama
Argentina	Guineea Ecuatorială	Paraguay
Benin	Guiana Franceză	Peru
Bolivia	Gabon	Repulica Centrafricană
Brazilia	Gambia	Republica Democrată Congo
Burkina Faso	Ghana	Rwanda
Burundi	Guineea-Bissau	São Tomé și Principe
Camerun	Guyana	Sierra Leone
Ciad	Kenia	Sudan
Columbia	Liberia	Surinam
Congo	Mali	Togo
Coasta de Fildeş	Mauritania	Trinidad Tobago
	Nigeria	Uganda
		Venezuela

- *Contraindicații:* imunodeprimați (HIV, corticoterapie, transplant de organ, leucopenie, neoplazii); hepatopatii grave, copiii <6 luni (este de preferat administrarea vaccinului peste 9 luni, iar între 6-9 luni administrarea este posibilă doar în circumstanțe speciale de risc), gravide. Vaccinarea la vârstnici se realizează cu prudență, după o estimare a riscurilor și beneficiilor. *În cazul în care vaccinarea este containdicată, se va elibera un certificat de exonerare de la vaccinare (exemption certificate).*
- *Reacții adverse:* majore (de tip alergic – atenție la persoanele cu alergie la proteine); minore: febră, fatigabilitate, creșterea tranzitorie a transaminazelor.
- *Durata protecției:* protecția apare la 10-14 zile de la vaccinare și durează, conform noilor recomandări OMS, toată viața. [72]

! *Observații:* după vaccinare, persoana nu este contagioasă, dar timp de 4 săptămâni este recomandat să nu doneze sânge. Se poate administra în asociere cu alte vaccinuri, dar ***NU*** cu cele vii atenuate, pentru a căror administrare se așteaptă un interval de 4-6 săptămâni. *Vaccinarea este realizată la un centru de vaccinare a călătorilor, eliberându-se un Certificat internațional de vaccinare.*

Vaccinarea anti-encefalită japoneză B (vaccinul nu este disponibil în România).

Vaccinarea anti-encefalită de căpușe (vaccinul nu este disponibil, în prezent, în România cu toate că în vecinătatea țării noastre există numeroase regiuni endemice: Austria, Cehia, Polonia, Țările Baltice, Ungaria, Croația).

Vaccinarea anti-febră tifoidă. Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține antigenul *Vi* polizaharidic capsular de Salmonella enterică Typhi (doza 0,5 ml).

- *Se administrează:* subcutanat (s.c.) sau intramuscular (i.m.).
- *Indicații:* zone endemice cu risc.
- *Contraindicații:* copii <2 ani.
- *Reacții adverse* minore: febră, roșeață locală.
- *Durata protecției:* protecția apare la 10-14 zile de la vaccinare și durează 3 ani.

Revaccinarea se recomandă după 3 ani dacă se menține recomandarea de protecție în cazul călătoriei într-o țară endemică.

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri (ex.: vaccinul anti-hepatită A).

Vaccinarea anti-holeră. ***Vaccinarea*** se realizează cu un preparat de suspensie și granule efervescente pentru prepararea unei suspensii orale ce conține vibrioni holerici tip O1 inactivați prin căldură sau formol. Vac-

cinului cu germeni integrali i se asociază toxina holerică recombinată și purificată.

- *Se administrează:* oral (produsul Dukoral); nu se consumă alimente 1 oră înainte și după vaccinare.
- *Indicații:* zone endemice cu risc.
- *Contraindicații:* copii <2 ani, boală diareică acută.
- *Reacții adverse:* posibil tulburări gastrointestinale, rar reacții sistemice.

! *Observații:* nu necesită interval liber față de vaccinarea pentru febra galbenă.

Vaccinarea anti-hepatită A *(preparat pediatric de 80 U și pentru adulți 160 U).* Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține virus inactivat, cultivat pe culturi de celule diploide umane (doza 0,5 ml).

- *Se administrează:* intramuscular (i.m.).
- *Indicații:* zone endemice cu risc (copiii se vaccinează cu produsul pediatric începând cu vârsta de 12 luni până la 15 ani inclusiv).
- *Contraindicații:* relative sau absolute, ca în cazul oricărui vaccin.
- *Reacții adverse:* iritație locală, greață, diaree, mialgii.
- *Durata protecției:* protecția apare la 10-14 zile de la vaccinare și durează 6-18 luni.

Revaccinarea se recomandă după 6-18 luni și conferă protecție pentru toată viața.

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri. Pentru copii există un preparat cu o cantitate de antigen corespunzătoare.

Vaccinarea anti-hepatită B (produs pediatric 10 μg, produs pentru adulți 20 μg). Vaccinarea se realizează cu un preparat recombinant, obținut pe culturi de drojdie de bere (doza 0,5 ml copii, respectiv 1 ml adulți).

- *Se administrează:* intramuscular (i.m.) sau subcutanat (s.c).
- *Indicații:* zone endemice cu risc.
- *Contraindicații:* boli acute, alergie la drojdie.
- *Reacții adverse:* iritație locală, parestezii, vertij, artralgii.
- *Durata protecției:* protecție pe toată viața sau cel puțin 20 de ani după 3 doze de vaccin administrate în momentul 0, la interval de 1 lună și 5 luni de la doza anterioară. Se va verifica instalarea protecției după cele 3 doze la un interval de minimum 6 luni de la vaccinare (titruri protectoare >10 UI/ml).

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinarea anti-hepatită A și B poate fi realizată cu preparatul combinat (A + B), care se găsește în formula pediatrică și pentru adulți. Rata protectivă este optimă la administrarea a 3 doze vaccinale într-o schemă obișnuită: la un interval de o lună între I și a II-a doză și doza a III-a la

un interval de 6 luni după prima doză, sau de urgență cu 4 doze (prima doză în ziua 0, a II-a doză în ziua 7 și a III-a doză în ziua 21, cu un rapel după 1 an).

Vaccinarea anti-difterie-tetanos-poliomielită (DTPolio). Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține toxină difterică și tetanică inactivate cu formol și virusul Polio inactivat (doza 0,5 ml).

- *Adjuvantul* este reprezentat de formol.
- *Se administrează:* intramuscular (i.m.).
- *Indicații:* zone endemice cu risc pentru infecția cu virus Polio (India și unele zone din Africa).
- *Contraindicații:* relative sau absolute, ca în cazul oricărui vaccin. Nu se administrează la copiii <6 ani.
- *Reacții adverse:* minore.
- *Durata protecției*: protecția apare la 10-14 zile de la vaccinare și durează 10 ani.

! *Observații:* Se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinarea anti-infecție cu meningococ. Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține polizaharide purificate din capsula meningococului, serotipurile A și C (preparate bivalente, iar preparatele pentavalente conțin și W135 și Y) (doza 0,5 ml suspensie injectabilă reconstituită).

- *Se administrează:* intramuscular (i.m.), subcutanat (s.c.).
- *Indicații:* zone endemice cu risc pentru infecție, în special pentru cei care călătoresc în țări din Africa sub-sahariană.
- *Contraindicații:* relative sau absolute, ca în cazul oricărui vaccin; nu se administrează <2 ani.
- *Reacții adverse:* minore, locale.
- *Durata protecției:* protecția apare la 10-14 zile de la vaccinare și durează 3 ani.

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinarea anti-infecție cu pneumococ. Vaccinarea se realizează cu un preparat care conține polizaharide purificate, în cazul vaccinului cu 23 de serotipuri pentru imunizarea adulților (doza 0,5 ml), și un preparat conjugat cu 10, respectiv 13 serotipuri, pentru imunizarea copiilor sub un an și până la vârsta de 5 ani (doza 0,5 ml).

- *Se administrează:* subcutanat (s.c.)/intramuscular (i.m.).
- *Indicații:* la copiii <24 de luni (vaccin conjugat) și la adulții cu comorbidități (boli cardiovasculare, diabet, ciroză hepatică, boli renale, splenectomie etc.) și vârstnici (vaccin polizaharidic/vaccin conjugat).
- *Contraindicații:* relative sau absolute ca în cazul oricărui vaccin.
- *Reacții adverse:* minore, locale.

– *Durata protecției:* în cazul vaccinului polizaharidic se recomandă o singură revaccinare, după 5 ani.

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinarea anti-gripă. Vaccinarea se realizează cu vaccin inactivat conținând proteinele de suprafață purificate de la 3 tulpini (2 A și 1 B) în divese formule de combinare a HA și NA, cultivate pe ou embrionat de găină (doza 0,5 ml).

– *Se administrează:* subcutanat (s.c)/intramuscular (i.m.).
– *Indicații:* toate persoanele aflate la risc în contextul unei călătorii în zone endemice, vârstnici, copii, gravide, persoane cu comorbidități, personal medical sau din alte categorii profesionale pentru care expunerea este crescută.
– *Contraindicații:* hipersensibilitate față de componentele vaccinului; contraindicațiile relative sau absolute valabile pentru toate preparatele vaccinale.
– *Reacții adverse:* iritație locală, febră, rar tulburări neurologice, sindromul Guillain-Barré.
– *Durata protecției:* un an. Copiii până la vârsta de 12 ani care nu au mai primit anterior vaccin vor fi vaccinați după 4 săptămâni de la prima doză.

! *Observații*: Se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinarea anti-rabie. Vaccinarea se realizează cu două preparate cu virusuri inactivate cultivate pe ouă embrionate de găină sau celule diploide umane (doza 0,5 ml).

– *Se administrează:* subcutanat (s.c.)/intramuscular (i.m.).
– *Indicații:* imunizarea de tip pre-expunere constă în administrarea a 2 doze (zilele 0, 21 sau 28) cu rapel după 1 an. Vaccinarea poate fi recomandată anterior călătoriilor în zone cu prevalență înaltă pentru rabie.
– *Contraindicații:* reacții alergice, graviditate (în cazul vaccinării preventive, dar nu și pentru profilaxia post-expunere, care are indicație vitală).
– *Reacții adverse:* iritație locală, febră, uneori complicații neurologice.
– *Durata protecției:* la persoanele deja imunizate se recomandă rapel după 1 an dacă riscul persistă.

! *Observații:* se poate administra în asociere cu alte vaccinuri.

Vaccinologia se identifică ca o știință extrem de dinamică, într-o permanentă dezvoltare, care și-a fundamentat începuturile pe strategiile preventive de succes din secolul al XVI-lea și care a parcurs etape spectaculoase, până la realizările actuale ale secolului al XXI-lea, în care medicina moleculară a revoluționat tehnologiile performante, pentru atingerea

dezideratului de obținere a *vaccinului ideal*. Oricare ar fi sacrificiile făcute până în prezent, și probabil cele viitoare, *vaccinarea* a adus speranța păstrării vieții și demnității umane în fața bolii, într-o lume plină de pericolele generate de extraordinara capacitate a microorganismelor de a-și manifesta hegemonia.

Sunt două repere care argumentează supremația ***vaccinării*** și ***vaccinologiei:*** eradicarea variolei ca boală generatoare de suferință și moarte sau speranța atât de apropiată a eradicării poliomielitei care, în decursul timpului, a făcut să se piardă milioane de copii sau să genereze un destin nefericit prin invaliditate a altor milioane care au supraviețuit. Suplimentar acestor două victorii ale omenirii, se înregistrează miliardele de destine salvate de vaccinuri, care au făcut să consemnăm în prezent existența a zeci de ***boli preventibile prin vaccinare.***

BIBLIOGRAFIE

1. Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008.
2. Ivan A., Azoicăi Doina, Vaccinologie. Edit. Polirom, Iași, 1995.
3. Omran A., The Epidemiologic Transition: A Theory of the epidemiology of population change. Milbank Quarterly 1971;49:509-538.
4. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT), București. Situația rujeolei în România la data de 11 Aug 2017.
5. Bazin H., L'histoire des vaccinations. Edit. John Libbery Eurotext, Paris, 2008.
6. Shaw A.R., Feinberg M.B., Vaccines. In Clinical Immunology. Principles and Practice, 3rd ed. Elsevier, 2008, p. 1353-1382.
7. Reingold A.L. Infectious disease epidemiology in the 21-st Century: will it be eradicated or will it reemerge? Epidemiol Rev 2000;22:1,57-70.
8. Caplan A.L., Schwartz J.L., Ethics. In Plotin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines, 5th ed. Saunders Elsevier, 2008, p. 1677-1685.
9. Verweij M., Dawson A., Ethical principles for collective immunisation programmes. Vaccine 2004;22:3122-3126.
10. Bloom B.R., Ethical issue in AIDS vaccine development. AIDS Patient Care STDS 1999;13,273-280.
11. Bayer R., Ethical challenges of HIV vaccine trials in less developed nations: conflict and consensus in the international arena. AIDS 2000;14:1051-1057.
12. Abma J.C., Martinez G.M., Mosher W.D., et al, Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use and childbearing, 2002. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2004;23:24.
13. Munoz N., Bosch F.X., Castelsague X., et al, Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The International perspective. Int J Cancer 2004.
14. Neiburg P., McLaren M.N., Role(s) of vaccines and immunization Programs in Global Diseases Control. Center for Strategic and International Studies, 2011.
15. Bustreo F., Okwo-Bele J.M., Kamara M., World Health Organization perspectives on the contribution of the Global Alliance for Vaccines and Immunization on reducing child mortality. BMJ, Archives of Child Disease 2015;100:1(Suppl.).
16. OMS., Programme élargi de vaccination: Cadre régional d'application du Plan d'action mondial pour les vaccins (2013-2020), Soixante-cinquième session Manille (Philippines) Oct 13-17 2014.
17. WHO, GIVS – Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015.
18. Chen D Sheedy, Safety of Immunizations. In Plotkin and Orenstein (eds.), Vaccines, 4th ed. Saunders Elsevier, 2004.
19. Kanai K., Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years. Jpn J Med Sci Biol 1980;33:3,107-143.

20. Kimura M., Kuno-Sakai H., Pertussis vaccines in Japan. Acta Pediatr Jpn 1988;30:2,143-153.
21. Edwards K.M., Decker M.D., Pertussis vaccines. In Plotkin S., Orstein W., Offit P., In Vaccines, 5th ed. Saunders Elsevier, 2008, p. 467-519.
22. Gordis L., Epidemiology. Elsevier Health Sciences, 2013, p. 26-27.
23. Somerville M., Kumaran K., Anderson R., Public Health and Epidemiology at a Glance. John Wiley & Sons, p. 58-59.
24. Asociația Română pentru Educația Pediatrică în Medicina de Familie (AREPMF), Îndreptar de vaccinare în cabinetul Medicului de Familie. București, 2017.
25. Pickering L., Orenstein W.A., Immunization practices. In Kligman R.M., Bonita F.S., Gene J.W., Schor N.F., Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Elsevier, 2016. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Immunization schedules, Feb 2017.
26. Ministerul Sănătății, București, Programul Național de Vaccinare din România, 2017.
27. Guide des vaccinations. Direction générale de la santé France, Comité technique des vaccinations. Principes et bases immunologiques de la vaccination. Edition INPES, 2012.
28. Milligan G.N., Barrett A.D.T., Vaccinology: an essential guide. John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
29. Brumboiu M.I., Bocșan I.S., Vaccinuri și vaccinări în practica medicală. Edit. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2005.
30. Levine M.M., Dougan G., Good M.F., et al, New generation vaccines, 4th ed. Informa Healthcare USA, 2010.
31. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR 1999;48(RR-8).
32. Rafila Al., Pițigoi Daniela, Recomandări generale privind vaccinările. În Formarea profesională în domeniul epidemiologiei și promovarea utilizării noilor tehnologii pentru personalul din sectorul sănătății. POSTDRU/81/3.2/S/59337. Manual de curs pentru medicii epidemiologi. Edit. Dobrogea, Constanța, 2012.
33. Wakefield A.J., MMR vaccination and autism. Lancet 1999;354:949-50.
34. Programme Elargie de Vaccination, Groupe consultatif mondial. Weekly Epidemiol Rec 1992;67:11-15.
35. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Surveillance for Viral Hepatitis – United States (www.cdc.gov/hepatitis/statistics).
36. Mortality and Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-171.
37. Herman Ma., Jick S.S., Olek M.J., et al, Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology 2004;63,883-42.
38. De Stefano F.E.W., Chen R.T., Determining risk of multiple sclerosis after hepatitis B vaccine: time since vaccination and source of data. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology, Bordeaux, 2004.
39. OMS, Final Statement: Comité consultative mondial de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la sécurité des vaccines. Reponse a l'article de Herman et al, «Vaccin hepatite B recombinant et risque de sclerose en plaque». Neurology 2004.
40. Smith K.C., Orme I.M., Starke J.R., Tuberculossis vaccine. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 857-887.
41. Mast E.E., Ward J.W., Hepatitis B vaccin. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 205-243.
42. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT), București, Metodologia de supraveghere a hepatitelor virale tip B și C, actualizare Ian 30 2017.
43. Vitek C.R., Wharton C.V., Diphtheria toxoid. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 139-157.
44. Societatea Română de Pediatrie, Difteria. În Recomandări de vaccinare în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, 2012, p. 22-23.
45. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th ed. Pink Book, 2015.
46. Center for Disease Control and Prevention (CDC), MMWR, General Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports. 2011;60:2.

47. Morales M., Tangermann R.H., Wassilak S.G., Progress toward polio eradication worldwide, 2015-2016. MMWR 2016;65:470-3.
48. Plotkin S.A., Vidor E., Poliovirus vaccine - inactivated. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 605-631.
49. Sutter R.W., Kew O.M., Poliovirus vaccine - live. In Plotkin S, Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 631-687.
50. Chandran A., Watt J.P., Santosham M., Haemophilus influenza vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 157-177.
51. Knuf M., Faber J., Barth I., Habermehl P., A combination vaccine against measles, mumps, rubella and varicella. Drugs Today 2008;44(4):279-92.
52. WHO, WHO-recommended standards for selected vaccine-preventable diseases. Rubella and Congenital Rubella Syndrome (CRS). Vaccines and Biologicals 2008.
53. Plotkin S.A., Rubin S.A., Mups vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 435-467.
54. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M., et al, Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med 2015;372:1114-1125.
55. Black S., Eskola J., Whitney C., Shinefield H., Pneumoccocal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 531-569.
56. Jansen K.U., Frazer I.H., Vaccines against Human Papillomaviruses. In Levin M.M., Dougan G., Good M.F., et al, New generation vaccines, 4th ed. Informa Healthcare, USA, 2010, p. 954-962.
57. Chien-Fu Hung, Barbara M.A., Archana Monie, et al, Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. Expert Opin Biol Ther 2008;8(4):421-439.
58. Curns A.T., Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US States. J Infect Dis 2010;201:11,1617-1624.
59. Borrow R., Alarcon P., Carlos J., et al, The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. Exp Rev Vaccin 2017;16:4,313-324.
60. Granoff D.M., Harrison L.H., Borow R., Meningoccocal vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 399-435.
61. Pollard A.J., Moxon E.R., Rappuoli R., Meningococcal conjugate ant protein-based vaccines. In New generation vaccines, 4th ed. Informa Healthcare, USA, 2010, p. 443-452.
62. Bialek S.R., Perella D., Zhang J., et al, Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. Pediatrics 2013;132:5,1-7.
63. WHO, Varicella vaccines. WHO position paper, WER 1998;73:32,241-248.
64. Fiore A.E., Feinstone S.M., Bell B.P., Hepatitis A vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 177-205.
65. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P., Influenza virus: Immunity and vaccination strategies. comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. Scand J Immunol 2004;59:1,1-15.
66. WHO, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza seasons. MMWR 2017:92,11.
67. Plotkin S.A., Koprowski H., Rupprecht C.E., Rabies vaccines. In Plotkin S., Orenstein W., Offit P., Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 687-715.
68. Hristea Adriana, Streinu-Cercel A., Bolile infecțioase asociate călătoriilor internaționale. Edit. Medicală, București, 2010.
69. Heymann D.L., Manual de management al bolilor transmisibile, ed. a 19-a. CDC. Edit. Amaltea, 2012.
70. Barnett E.D., Kozarsky P.E., Steffen R., Vaccines for international travel. In Plotkin S., Orenstein W , Offit P , Vaccines. Saunders Elsevier, 2008, p. 1431-1453.
71. WHO, Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination - update, as of Jul 11 2016.
72. OMS, Amendement à l'annexe 7 (fièvre jaune) du Règlement Sanitaire International (2005) – update, Jul 11 2018.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL BOLILOR INFECȚIOASE

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE PRODUSE DE PRIONI

Maria Nica

Recoltare, transport, stocare specimene clinice. Prionii care determină boli umane sunt încadrați în nivelul 2 sau 3 de biosiguranță (BSL2/BSL3), în funcție de sursa materialului infecțios sau a gradului de infecțiozitate a sursei. Preparatele nefixate provenind din piese biopsice de creier, măduvă spinală, țesut limfoid conțin cantități însemnate de prioni și trebuie manipulate în condiții BSL3. [1]. Personalul din laborator trebuie să folosească echipament de protecție adecvat (costum impermeabil, închis ermetic, mănuși, ochelari de protecție speciali), iar prelucrarea probelor biologice să se facă în hote de protecție epidemiologică cu flux laminar, de nivel 3. Prionii nu sunt inactivați de formalină. Procedurile recomandate de Colegiul American de Patologie Infecțioasă sunt: imersarea prelevatelor în acid formic 95-100% timp de o oră, apoi fixare în formalină timp de 2 zile.

- LCR: poate conține cantități detectabile de prioni infecțioși. Nu se recomandă analizarea eșantioanelor de LCR provenite de la pacienți confirmați cu boală Creutzfeldt-Jakob (CJD) în echipamente automatizate de laborator. Orice material care a venit în contact cu aceste prelevate trebuie incinerat sau decontaminat specific.

- Sângele și piesele biopsice de măduvă osoasă se prelucrează în condiții BSL2, cu respectarea precauțiilor universale pentru prevenirea transmiterii patogenilor. Specimenele pot fi testate în echipamente automatizate de laborator, cu respectarea măsurilor de decontaminare și eliminare a deșeurilor infecțioase conform legislației internaționale. Procesarea manuală, centrifugarea trebuie însă efectuate în cabinete de biosiguranță cu presiune negativă.
- Prionii nu sunt complet inactivați prin autoclavare, la temperatură și presiune înalte, conform procedurii clasice. Este necesară tratarea lor la 134-137°C, 2,5 atm, timp de 20 min, urmată de incinerare. Inactivarea chimică se poate realiza prin expunere la hipoclorit de sodiu (>5,25%, proaspăt preparat) sau hidroxid de sodiu (1N) timp de 1 oră.

a) Recoltarea prelevatelor biologice: sângele integral este utilizat pentru extragerea acizilor nucleici (ADN), în scopul analizelor genetice. Poate fi transportat la temperatura camerei. LCR-ul este utilizat de rutină pentru analiza creșterii markerilor nespecifici care indică afectarea neuronală. Transportul LCR se face la +4°C. Piesele biopsice din țesuturi sunt utilizate pentru determinări histopatologice și biochimice. Biopsia de substanță cerebrală este utilă pentru confirmarea diagnosticului de boală Creutzfeldt-Jacob la pacienții în viață. [2,3]. Biopsiile de țesut ganglionar trebuie imersate în acid formic și fixate în formalină. [4]

b) Transportul materialului infecțios trebuie să respecte Recomandările ghidurilor „United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods". În aceste ghiduri, prionii umani sunt listați la categoria 6 (Toxic and Infectious Substances), diviziunea 2 (Infectious Substances). Codul UN2900 se aplică pentru acest tip de patogeni. Trebuie utilizate containere certificate conform acestor ghiduri.

Examinare microscopică. Examinările histologice ale pieselor biopsice de creier sunt teste de validare a bolii, pre-mortem. Colorația de rutină este hematoxilină-eozină, care descrie vacuolizarea tisulară. Testele de imunohistochimie, care utilizează anticorpi monoclonali anti-proteine PrP prionice, indică depozitarea acestora în țesuturi.

Post-mortem, se pot recolta piese biopsice din creier (cerebel și talamus) sau țesut nonneuronal, pe care se poate demonstra depozitarea proteinelor prionice. [5]. Din punct de vedere histologic, boala prionică se caracterizează prin modificări spongiforme, astrogliază, pierderi neuronale. Aceste modificări sunt cele mai evidente în cortex și cerebel.

Implicarea predominantă a cerebelului, tipică pentru boala prionică, permite separarea clară a acestui grup de boli față de alte afecțiuni neurologice care se manifestă prin demență (boala Alzheimer). [6]. La 10-20% dintre pacienți plăcile prionice (aspect predominant și caracteristic) se vizualizează prin colorația roșu de Congo sau prin imunohistochimie.

Detecție de antigene. Eșantioane de țesut nefixat provenit din biopsie de creier sunt folosite pentru Western Blotting. Caracterizarea biochimică a proteinelor PrP Sc constă în relativa rezistență la degradarea proteolitică sub acțiunea proteinazei K. Recent s-au descris anticorpi anti-PrP, capabili să facă discriminarea între diferite structuri proteice PrP Sc, deosebind prionii umani de cei care determină îmbolnăviri la animale. Așadar, Western Blotting împreună cu tehnici ELISA sunt disponibile recent în detectarea proteinelor PrP Sc, parțial rezistente la proteinaza K. [7]

Teste genetice. Detecția acizilor nucleici. Pentru teste genetice, se extrage ADN din sânge integral. Procedurile de extracție a acizilor nucleici pentru teste genetice scad semnificativ infecțiozitatea probelor de diagnostic, prin etape succesive de denaturare proteică. Gena *PRNP* este amplificată și apoi supusă tehnicilor de secvențiere ADN. Secvențierea *PRNP* permite diagnosticul bolii genetice CJD (inserții, mutații punctiforme în gena *PRNP*). [8]. Homozigotismul pentru metionină la nivelul codonului 129 constituie un risc pentru dezvoltarea bolii prionice. Aceste determinări sunt accesibile în unități academice de cercetare.

- **Analiza LCR.** Nu sunt disponibile în acest moment teste serologice de screening sau confirmare pentru boala prionică umană. Studii recente au evaluat ca utilă determinarea unor markeri surogat, cum ar fi proteina 14-3-3 și proteina Tau, care se află în LCR datorită morții neuronale. [9]. Proteina 14-3-3 este implicată în migrarea neuronală, iar proteina Tau asigură stabilitatea axonilor prin legarea de microtubuli. Creșterea nivelului acestor proteine nu este specifică, se întâlnește și în encefalite, infarct cerebral, leziuni cerebrale paraneoplazice. În studii pe cohorte largi de pacienți, cu suspiciune de boală prionică, s-a demonstrat că determinarea nivelului de proteină 14-3-3 are o mai bună sensibilitate față de proteina Tau, dar Tau are o mai bună specificitate. În timp ce proteina 14-3-3 se determină de rutină prin Western Blotting, proteina Tau se determină prin tehnici ELISA. [9]

Tehnicile de biologie moleculară/real time PCR (real time quaking-induced conversion, tehnologie ce permite amplificarea PrP Sc in vitro) nu sunt încă aplicabile, validate. Un alt test aflat în studiu, fără rezultate remarcabile, se referă la măsurarea α_1-antichimotripsinei în urină. [10,11]

BIBLIOGRAFIE

1. Pauli G., Tissue safety in view of CJD and variant CJD. Cell Tissue Bank 2005;6:191-200.
2. Glatzel M., Abela E., Maissen M., Aguzzi A., Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 2003;349:1812-1820.
3. Zanusso G., Ferrari S., Cardone F., Zampieri P., Gelati M., Fiorini M., Farinazzo A., Gardiman M., Cavallaro T., Bentivoglio M., Righetii P.G., Pocchiari M., Rizzuto N., Monaco S., Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 2003;348:711-719.
4. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J., Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. Lancet 1997;349:99.
5. Budka H., Aguzzi A, Brown P., Brucker J.M., Bugiani O., Gullotta F., Haltia M., Hauw J.J., Ironside J.W., Jellinger K., Neuropathological diagnosis criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). Brain Pathol 1995;5:459-466.
6. Schoch G., Seeger H., Bogousslavsky J., Tolnay M., Janzer R.C., Aguzzi A., Glatzel M., Analysis of prion strains by PrP (Sc) profiling in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PLoS Med 2005;3:e14.
7. Uro-Coste E., Cassard H., Simon S., Lugan S., Bilheude J.M., Perret-Liaudet A., Ironside J.W., Haik S., Basset-Leobon C., Iacroux C., Peoch K., Streichenberger N., Langeveld J., Head M.W., Grassi J., Hauw J.J., Schelcher F., Delisle M.B., Andreoletti O., Beyond PrP9res type 1/type2 dichotomy in Creutzfeldt-Jakob disease. PLoS Pathog 2008;4:e1000029.
8. Windl O., Dempster M., Estibeiro J.P., Lathe R., Desilva R., Esmonde T., Will R., Springbett A., Campbell T.A., Sidle K.C.L., Palmer M.S., Collinge J., Genetic bases of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom - a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the prnP gene. Human Genet 1996;98:259-264.
9. Stoeck K., Sanchez-Juan P., Gawinecka J., Green A., Ladogana A., Pocchiari M., Sanchez Valle R., Mitrova E., Sklaviadis T., Kulczycki J., Slivarichova D., Saiz A., Calero M., Knight R., Aguzzi A., Laplanche J.L., Peoc'h K., Schelzke G., Karch A., van Duijn C.M., Zerr I., Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. Brain 2012;135:3051-3061.
10. Miele G., Seeger H., Marino D., Eberhard R., Heikenwalder M., Stoeck K., Basagni M., Knight R., Green A., Chianini F., Wuthrich R.P., Hock C., Zerr I., Aguzzi A., Urinary alpha 1-antichymotrypsin: a biomarker of prion infection. PLoS One 2008;3:e3870.
11. Glatzel M., Aguzzi A., Transmissible Spongiform Encephalopathies. Manual of Clinical Microbiology, 11th ed., Cap 109. 2015, p. 1859-1866.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE VIRALE

Simona Ruță

Cunoașterea unui minim de date privind debutul și durata simptomelor clinice, circumstanțele infecției, tratamentele anterioare sunt absolut necesare pentru un diagnostic virusologic corect.

Succesul diagnosticului depinde de calitatea probei recoltate de la bolnav și de operativitatea cu care este procesată. Recoltarea produselor patologice trebuie făcută la timpul potrivit, din locul potrivit, în funcție de tipul de diagnostic urmărit.

Există patru direcții principale de diagnostic virusologic:

- Izolarea virală.
- Identificarea genomului viral (diagnostic molecular prin amplificarea, hibridizarea și eventual secvențierea acizilor nucleici virali).
- Identificarea antigenelor virale (diagnostic rapid prin imunofluorescență sau detecție imunoenzimatică).
- Tehnicile serologice – care identifică răspunsul imun al gazdei infectate viral, inconvenientul major fiind reprezentat de întârzierea cu care se sintetizează anticorpii specifici antivirali – uneori după săptămâni de la debutul infecției. Serologia dă indicații etiologice în condițiile identificării anticorpilor specifici antivirali de tip IgM (semnul unei infecții recente), aceștia se pot evidenția după 5-7 zile de la debutul infecției, iar seroconversia este demonstrată numai prin compararea titrului anticorpilor pe probe duble de ser recoltate în dinamică (una la debut, cea de-a doua în convalescență).

Izolarea virală este „standardul de aur" al diagnosticului virusologic, întrucât cultivarea tulpinii virale permite reproducerea infecției pe diferite sisteme virus-gazdă (cel mai frecvent pe culturi de celule) și, eventual, reproducerea bolii experimentale la animalul de laborator. Izolarea virusului are șanse maxime de reușită la începutul bolii, în special din produse patologice cu celularitate crescută.

Probele destinate izolării virusului sunt transportate la laborator în cel mai scurt timp, iar aici alegerea sistemului de izolare depinde de suspiciunea clinică privind etiologia bolii. Utilizarea unui mediu de transport (soluție salină fiziologică, la care se pot adăuga o substanță proteică, antibiotice, antifungice, cărbune activat etc.) se impune ori de câte ori este

previzibilă întârzierea transportului sau stocajul în laborator. Nu trebuie omise niciodată regulile de autoprotecție și de protecție a mediului și colectivității în timpul recoltării, transportului și prelucrării probelor patologice. Acestea sunt infecțioase și pot contamina operatorul și tot instrumentarul folosit. Măsurile de dezinfecție și prelucrarea în incinte izolate trebuie respectate cu strictețe. Limitele majore ale izolării virale constau în necesitatea întreținerii sistemelor vii pe care cresc virusurile (colecții de culturi celulare și biobaze) și în obligativitatea asigurării unor sisteme de protecție (atât pentru cei ce lucrează în laboratoare, cât și pentru mediul înconjurător). Din acest punct de vedere, laboratoarele de virusologie se împart în patru categorii, de la nivelul de biosecuritate minim din sălile de demonstrații, la nivelul de restricție maximă (nivel de biosecuritate 4) din laboratoarele care manipulează germeni deosebit de virulenți, pentru care nu există mijloace de prevenție sau tratament.

Anexa redă, în continuare, direcțiile optime de diagnostic pentru fiecare virus patogen pentru om.

Teste indicate pentru diagnosticul infecțiilor virale frecvent întâlnite în practică

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
Adenovirusuri – 1-51 *familia Adenoviridae*	Infecții de tract respirator superior, faringită, pneumonie, conjunctivită, keratoconjunctivită, cistită hemoragică, infecții genitale Mai rar, infecții diseminate, hepatite la persoane imunocompromise	Exsudat nazofaringian, aspirat nazofaringian, lavaj bronhoalveolar, tampon conjunctival Urină Aceleași ca mai sus, biopsii tisulare	Izolare virală	7-14 zile	Pe celule de embrion uman sau linii Hep2 și HeLa cu identificare prin IFD și tipizare prin seroneutralizare
			Imunofluorescență directă (IFD)	2-4 ore	IFD pe celule din aspirat nazofaringian este o metodă mai puțin sensibilă decât izolarea virusului
			PCR pentru detecția ADN viral	1-2 zile	Rapid și sensibil
Adenovirusuri enterice – 40,41 *familia Adenoviridae*	Gastroenterite	Materii fecale	Detecție de antigene virale prin ELISA	1 zi	Diagnostic necesar doar în epidemii În scop de cercetare, virusurile se pot evidenția prin microscopie electronică sau prin izolare virală pe celule 293 – o linie de embrion uman transformat cu ADN aparținând adenovirusului 5 și exprimând unele gene timpurii, dar nu pentru diagnostic uzual
			PCR pentru detecția ADN viral	1-2 zile	

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
Arbovirusuri – (Flavi-, Toga- și Bunyaviridae) *N.B. pentru majoritatea arbovirusurilor, testele sunt disponibile numai în Centrele de referință*	Encefalite, meningite aseptice, sindroame febrile, sindroame paralitice	Ser, LCR	Anticorpi anti-arbovirus IgM (EIA de captură) și IgG (EIA indirectă) atât în ser, cât și în LCR	1-2 zile	Caz confirmat – creșterea de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor specifici serici sau detecția anticorpilor IgM în LCR sau ser. Prezența anticorpilor specifici IgM exclusiv în ser trebuie confirmată de demonstrarea prezenței ulterioare a anticorpilor IgG printr-o altă metodă serologică (RSN sau RHAI)
		Biopsie cerebrală, LCR	Izolare virală	1-2 săptămâni	Pe șoarece nou-născut inoculat intracerebral sau pe culturi de celule (Vero, celule de artropode). Izolarea este posibilă și prin inocularea intratoracică a artropodelor
			Rt-PCR pentru detecția ARN viral	1-2 zile	
BK – Polyomavirus	Cistită hemoragică la recipienții de transplant medular, stenoză uretrală post-transplant renal, nefrită interstițială – la persoane imunocompromise	Urină Plasmă	PCR pentru ADN viral	7-14 zile	Determinarea cantitativă poate fi utilizată pentru a estima riscul de nefropatie (mare la nivel >10 000 de copii/ml)

v. Cytomegalic (CMV) *familia Herpesviridae*	Febră, leucopenie, mononucleoză, hepatită, pneumonie, ulcerații orale, esofagiene și gastrointestinale, sindroame neurologice	Optim de la locul leziunii (lavaj bronhoalveolar, LCR, biopsii tisulare); sânge pe anticoagulant; urină (în orice boală sistemică)	Izolare virală pe fibroblaste diploide umane	2-21 de zile	Virusul are creștere fastidioasă. Pot fi utilizate metode rapide „shell-vial-spin enhanced culture", în care produsul patologic este inoculat pe lame individuale acoperite cu monostrat celular confluent, care sunt centrifugate la viteză mică pentru a favoriza adsorbția. După 2 zile se poate realiza detecția antigenelor timpurii prin IF
		Sânge pe anticoagulant	Antigenemie CMV	1 zi	Probele de sânge trebuie procesate în maximum 6 ore de la recoltare, de aceea ora recoltării trebuie specificată pe fișa de însoțire și pe tub
			PCR pentru ADN/CMV	3 zile	
		Ser	EIA pentru anticorpi anti-CMV IgM	2 zile	Infecția primară și cea congenitală se diagnostichează prin detecția anticorpilor anti-CMV IgM. Anticorpii anti-CMV IgG sunt prezenți la >80% din populație; în cazul în care se suspectează o infecție primară se poate realiza un test de aviditate (în infecții recente anticorpii au aviditate mică)
	Boala cu incluziuni a nou-născutului (infecție CMV congenitală)	Urină	Izolare virală	1-21 de zile	Pentru a diferenția infecția congenitală de cea perinatală urina trebuie colectată în primele 3 săptămâni de viață. În infecția congenitală anticorpii specifici de tip IgM persistă luni de zile
		Ser	EIA pentru anticorpi anti-CMV IgM	2 zile	
Coronavirusuri – SARS/MERS *familia Coronaviridae*	Sindrom acut respirator sever	Aspirat nazofaringian, lavaj bronhoalveolar	Rt-PCR pt. detecția ARN viral	1-2 zile	Izolarea virală este posibilă, dar se realizează numai în laboratoare BSL3, în scop de cercetare
		Ser	EIA pentru anticorpi specifici antivirali	1 zi	Se urmărește seroconversia sau creșterea semnificativă a titrului de anticorpi pe probe pereche (la debut și 21-28 de zile mai târziu)

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
Enterovirusuri – Coxsackie A și B, ECHO, enterovirusuri neclasificate	Meningită aseptică, encefalită, rash, herpangină, boala mână-picior-gură, miocardită, pleurodinie, paralizii	Materii fecale, LCR, exsudat nazofaringian, tampoane sau biopsii de la locul leziunii	Izolare virală pe celule de embrion uman sau linii Hep2, HeLa, Vero și identificare prin virus neutralizare	3-14 zile	Identificarea se realizează prin virus neutralizare în laboratoare de referință, folosind pool-uri de seruri (ex.: amestecurile de referință A-H Lym Benyesh-Melnick) și confirmare cu seruri monospecifice Virusurile Coxsackie A (cu excepția Cox A9) nu cresc pe culturi celulare și se izolează optim pe șoarece nou-născut inoculat intraperitoneal, la care determină producerea de paralizii flasce și generalizate, spre deosebire de Cox B care dau paralizii spastice, în focar
		LCR	Rt-PCR	1-2 zile	Datorită frecvenței mari a excreției de enterovirusuri la persoane sănătoase, cu infecții asimptomatice, semnificația diagnostică cea mai mare într-o meningită o are un izolat din LCR
		Ser – probe pereche la debut și 21-28 de zile mai târziu	EIA pentru detecție de anticorpi specifici		Serologia este limitată de numeroase cross-reactivități și de frecvența infecțiilor asimptomatice

Enterovirusuri v. Poliomielitice – 1,2,3 *familia Picornaviridae* (enterovirusuri umane care infectează celule de primate via receptor CD155)	Poliomielită, paralizii acute flasce asociate vaccinării	Materii fecale – minim 2 eşantioane recoltate la 48 de ore interval Exsudat nazofaringian – în primele 3 zile de la debut	Izolare virală şi obligatoriu confirmare prin virus neutralizare	1-2 săptămâni	*Izolatul viral trebuie trimis centrului de referinţă pentru diferenţiere intratipică* Diferenţierea tulpinilor sălbatice de cele atenuate, vaccinale se realizează optim prin hibridizare genomică cu sonde specifice **Atenţie!** Deşi nu există purtători asimptomatici, excreţia intermitentă de virusuri Polio este posibilă în convalescenţă şi excreţia prelungită este comună la persoane imunocompromise
v. Epstein-Barr (EBV) *familia Herpesviridae*	Mononucleoză infecţioasă – infecţia primară	Ser	EIA şi IF pentru anticorpi anticapsidari IgM/(anti-VCA) şi anticorpi antinucleari (anti-EBNA)	1 zi 1-2 zile	Anticorpi anti-VCA absenţi = susceptibilitate la infecţie Anticorpi anti-VCA IgM prezenţi = infecţie primară Anticorpi anti-VCA şi anti-EBNA prezenţi = infecţie veche *N.B.* Testarea anticorpilor heterofili este pozitivă la majoritatea adulţilor şi la jumătate din copiii cu mononucleoză infecţioasă. Testul este semnificativ doar asociat cu simptomatologie şi modificări hematologice sugestive
	Hepatită, pneumonie, sindroame neurologice, anemie hemolitică, trombocitopenie				
	Boală limfoproliferativă, limfom Burkitt, carcinom nazofaringian; leucoplazia viloasă a limbii (la persoane HIV pozitive) – reactivări ale infecţiei latente în condiţii de imunosupresie	Biopsie tisulară Sânge integral	ADN EBV prin PCR sau hibridizare Southern blot	1-2 săptămâni	În scop de cercetare, prezenţa virusului poate fi demonstrată şi prin transformarea limfocitelor fetale şi stabilirea unor linii limfoblastoide B care exprimă antigenele virale

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
v. Gripale A, B *familia Orthomyxoviridae*	Gripă, bronșită, bronșiolită la copii mici, pneumonie, encefalită	Exsudat nazofaringian, aspirat nazofaringian, aspirat traheobronșic, lavaj bronhoalveolar	Rt-PCR pentru detecție ARN viral și subtipare	3-14 zile	Produsele patologice trebuie recoltate în primele 48 de ore de la debutul simptomatologiei pentru a avea titruri virale ridicate. Este important să se păstreze alicote de produs patologic, pentru ca în cazul unui rezultat pozitiv acestea să fie trimise centrelor de referință în vederea caracterizării antigenice a izolatului viral
			IF directă pe celule din aspirat nazofaringian sau traheobronșic	1 zi	Virusurile gripale cresc bine și pe culturi primare de rinichi de maimuță rhesus menținute în mediu fără ser, sau pe o linie continuă epitelială de rinichi de câine MDCK – Madin-Darby Canine Kidney, adăugând în mediul de creștere o cantitate mică de tripsină. Nu sunt citopatogene. La 48 de ore după inoculare se încearcă detecția virusului prin hemadsorbție, obișnuit cu eritrocite de cobai la 4°C. Dacă rezultatul este negativ se repetă procedeul de două ori pe săptămână timp de 3-4 săptămâni
			Izolare virală, optim pe ou de găină embrionat de 9-11 zile, inoculare intraamniotic sau intraalantoidian	1-2 zile	
V. Hantaan	Sindrom pulmonar cu hantavirus, pneumonie, insuficiență respiratorie acută	Aspirat traheobronșic, lavaj bronhoalveolar	PCR, izolare virală		Se realizează doar în laboratoare de referință

v. Hepatitic A (VHA) *familia Picornaviridae*	Hepatită acută	Ser	EIA pentru anticorpi anti-VHA IgM	1-2 zile	Prezența anticorpilor anti-VHA IgG semnalează imunitate dobândită fie ca urmare a vindecării bolii, fie ca urmare a vaccinării
v. Hepatitic B (VHB) *familia Hepadnaviridae*	Hepatită acută și cronică, ciroză, carcinom hepatocelular primar	Ser	EIA pentru AgHBs, anticorpi anti-HBc IgM și totali, AgHBe/ anticorpi anti-HBe, anticorpi anti-HBs	1-2 zile	Detalii asupra semnificației fiecărui marker – vezi tabelul I **Infecție acută VHB** AgHBs (+) Anti-HBc IgM (+) Anti-HBs (–) **Infecție cronică VHB** AgHBs (+) Anti-HBc IgM (–) Anti-Hbc IgG (+) Anti-HBs (–) **Imunitate post-infecție naturală (hepatită B vindecată)** AgHBs (–) Anti-HBc totali (+) Anti-HBs (+) **Imunitate post-vaccinare** AgHBs (-) Anti-HBc totali (–) Anti-HBs (+)
		Sânge pe anticoagulant	ADN VHB prin PCR	7 zile	Prezența ADN VHB este marker de infectivitate; testele cantitative sunt utilizate pentru inițierea tratamentului și pentru monitorizarea răspunsului la tratament

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
v. Hepatitic C (VHC) *familia Flaviviridae*	Hepatită acută și cronică, ciroză, carcinom hepatocelular primar, crioglobulinemie mixtă esențială, porfirie	Ser	EIA și RIBA pentru anticorpi anti-VHC	1- 3 zile	EIA pozitivă indică infecție (acută sau cronică), rezultatele pot fi confirmate prin RIBA, deși testul nu mai este indicat în prezent decât pentru probele cu reactivitate mică în EIA
		Sânge pe anticoagulant	ARN VHC prin Rt-PCR calitativ și cantitativ	2-7 zile	Testele calitative detectează prezența viremiei; confirmă diagnosticul de infecție și contagiozitatea Testele cantitative determină nivelul viremiei exprimat în număr copii ARN VHC/ml plasmă; este predictor al probabilității de răspuns la tratament și monitorizează eficiența acestuia
			Genotipare prin hibridizare cu sonde specifice, RFLP sau secvențiere nucleotidică	3-5 zile	Diferențiază cele 6 genotipuri; este un predictor al probabilității de răspuns la tratament, mai ales la terapiile bazate pe interferon
v. hepatitei Delta (VHD) *neîncadrat taxonomic*	Hepatită acută, hepatită fulminantă și hepatită cronică **NUMAI** în coinfecție sau suprainfecție cu hepatita B	Ser	EIA pentru anti-VHD IgM și/sau Ag delta	2-4 zile	Pacientul trebuie obligatoriu să fie AgHBs pozitiv ca să poată avea infecție cu VHD Ag delta este rar detectabil în ser

v. Hepatitic E (VHE) *familia Caliciviridae*	Hepatită acută dureri articulare, colestază, avort și moartea fătului in utero, hepatită fulminantă cu mortalitate mare la femeile gravide care achiziționează infecția în trimestrul 3 de sarcină	Ser	Rt-PCR pentru ARN VHE	2 zile	Virusul se transmite în special în epidemii hidrice, nu este frecvent întâlnit în România **Atenție!** VHE poate determina complicații neurologice și cronicizare la persoane imunocompetente infectate cu genotipurile 3 și 4, transmise prin consum de carne și organe de porc infectate
		Sânge	Rt-PCR pentru ARN VHE	2-7 zile	
v. Herpes simplex (HSV) – tip I (facial) și II (genital) *familia Herpesviridae*	Herpes facial/genital, gingivostomatită, meningită, proctită, hepatită, pneumonie	Lichid vezicular, tampon uretral/vaginal, biopsie tisulară, LCR	PCR pentru ADN HSV – de elecție pentru detecția excreției virale asimptomatice în herpes genital și pentru diagnostic în encefalita herpetică sau herpes diseminat	2-7 zile	Izolarea virală poate fi utilizată pentru detecția excreției virale asimptomatice, dar se realizează mai mult în scop de cercetare. Sensibilitatea metodei poate fi scăzută mai ales la leziuni veziculare/ulcerative în curs de vindecare sau în cazul herpesului recurent. Izolarea se realizează pe linii celulare (Vero, Hep2) sau pe fibroblaste diploide umane, urmărindu-se apariția ECP caracteristic sincițial și evidențierea corpilor Cowdry A. Identificarea se realizează prin imunofluorescență
		Tampon/amprente din material raclat de la baza leziunilor	IFD – de elecție pentru herpes facial sau herpes genital cu simptomatologie tipică	1 zi 2-4 ore	Este necesar ca recoltarea să asigure suficiente celule epiteliale integre Se poate realiza și detecția incluziunilor intranucleare acidofile pe frotiu Tzanck

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
v. Herpetic uman 6 (HHV6) *familia Herpesviridae*	Encefalită	LCR și/sau biopsie cerebrală	PCR	3-4 zile	Numai în centrele de referință
	Roseola infantum	Ser	EIA pentru anticorpi anti-HHV6 IgM/IgG	4-6 ore	Diagnosticul de laborator este rar necesar în clinică
HIV (virusul imunodeficienței umane dobândite) *familia Retroviridae*	Sindrom retroviral acut, ARC, SIDA, imunosupresie de cauză necunoscută, suspiciune de infecție HIV perinatală	Ser, plasmă, salivă	EIA pentru detecție combinată anticorpi anti-HIV/Agp24 (triaj) și Western Blot (confirmare) Obligatoriu probele pozitive în EIA se testează în duplicat și trebuie confirmate prin Western Blot	4 ore - 2 zile	**Infecția HIV la adulți, adolescenți și copii peste 18 luni** se definește ca rezultat pozitiv la testele de triaj pentru anticorpi anti-HIV (minim 2 ELISA repetat pozitive) urmat de un rezultat pozitiv la un test de confirmare (Western Blot) **Atenție!** Anticorpii anti-HIV nu sunt detectabili în sânge în primele 4-8 săptămâni de la achiziția infecției (perioada de fereastră serologică). Algoritmii actuali de diagnostic recomandă utilizarea unui test combinat sensibil, capabil să evidențieze simultan anticorpi specifici anti-HIV1, anti-HIV2 și Agp24 pentru diagnosticul infecției HIV acute (caz în care se detectează Agp24 seric) și triajul infecției HIV cronice (caz în care se evidențiază anticorpi specifici). Un rezultat pozitiv sau nedeterminat se confirmă prin Rt-PCR

		Sânge pe anticoagulant	Rt-PCR cantitativ pentru determinarea încărcăturii virale număr copii ARN HIV/ml plasmă	3-4 săptămâni	Detecția ARN HIV se utilizează pentru: - diagnosticul infecției la nou-născuții din mame seropozitive, - inițierea și monitorizarea tratamentului antiretroviral **La un copil sub 18 luni un caz de infecție HIV se raportează** când prezintă două probe pozitive pentru ARN HIV prin Rt-PCR (eșantioane recoltate la câteva săptămâni interval) În unele cazuri, mai ales în scop de cercetare, se poate utiliza PCR pentru detecția ADN proviral limfocitar Izolarea se realizează numai în scop de cercetare, numai în centre care dispun de nișe de biosecuritate clasa III și laboratoare de interdicție. Este indispensabilă caracterizării markerilor fenotipici legați de virulență și sensibilitate la antiretrovirale. Se realizează prin cocultivarea limfocitelor pacientului cu linii celulare limfoblastoide T sau cu limfocite de la donatori sănătoși stimulate 24 de ore înainte cu fitohemaglutinină și IL-2; se monitorizează prin detecția Agp24 sau prin Rt-PCR
			Genotipare pentru testarea rezistenței la antiretrovirale, obișnuit prin secvențiere nucleotidică	2-4 săptămâni	
HTLV1/2 (human T-cell leukemia virus) *familia Retroviridae*	Parapareză spastică tropicală, leucemii și limfoame cu celule T	Ser	EIA și Western Blot pentru anticorpi anti-HTLV	1 zi	Probele pozitive trebuie confirmate prin Western Blot
		Sânge	PCR pentru ADN proviral în PBMC		

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
JC – Polyomavirus *familia Papaovaviridae*	Leucoencefalopatie progresivă multifocală	LCR	PCR pentru detecția ADN viral	5-7 zile	Izolare virală posibilă în laboratoare specializate pe celule fetale gliale pentru virusul JC. Există posibilitatea unor teste confirmatorii, ca microscopia electronică, pentru detecția particulelor virale, însă acestea sunt disponibile numai în centre specializate, în scop de cercetare
		Biopsie cerebrală	ADN viral, izolare, examen histopatologic	4 săptămâni	
Metapneumovirus *familia Paramyxoviridae*	Infecții de tract respirator superior, bronhopneumonie, bronșiolită (mai ales la copii)	Exsudat nazofaringian, aspirat nazofaringian, aspirat traheobronșic, lavaj bronhoalveolar	IFD	2-5 zile	
			RT-PCR	1-2 săptămâni	În scop de cercetare
Norovirus *familia Caliciviridae*	Gastroenterite	Materii fecale recoltate în 48 de ore de la debutul simptomatologiei	Rt-PCR pentru ARN viral EIA pentru detecția antigenelor virale	5 zile	Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de 2 grupări genotipice - genogrupul I (GI; cu 9 genotipuri diferite) și GII (cu 22 de genotipuri diferite). Epidemiile recente au fost cauzate de genotipul 4 din genogrupul II - GII.4, care poate infecta indivizii secretori din toate grupele sanguine AB0 (majoritatea populației) și care prezintă variabilitate crescută. Testele de genotipare se realizează numai în cursul unor epidemii de boli diareice acute

Papillomavirusuri (HPV) *familia Papovaviridae*	Papiloame, displazie cervicală, cancer de col uterin	Tampon cervical, biopsii tisulare	ADN HPV prin PCR genotipare pentru detecția genotipurilor cu risc oncogen înalt – prin revershibridizare	3-4 zile	Genotiparea este posibilă la cerere. Serologia nu are nici o valoare în diagnostic pentru că anticorpii apar târziu și în concentrații mici
v. Paragripale – tipurile 1-4 *familia Paramyxoviridae*	Infecții de tract respirator superior, crup, bronșită, pneumonie	Exsudat nazofaringian, aspirat traheobronșic	IFD	3-14 zile	De preferat izolării virale. Oferă posibilitatea diferențierii tipurilor 1-3
			Rt-PCR	2-4 ore	În practică, mai ales în teste multiplex pentru identificarea patogenilor respiratori comuni Izolarea virală se poate realiza în scop de cercetare, pe culturi de celule renale de maimuță sau embrion uman, dar cu creștere mai lentă decât a virusurilor gripale. Nu sunt citopatogene, se evidențiază prin hemadsorbție
Parvovirus B19 *familia Parvoviridae*	Eritem infecțios (boala a 5-a febrilă), artralgii, exanteme, enanteme, crize aplazice, anemie cronică la imunocompromiși, hidrops fetal	Ser	Anticorpi anti-parvovirus IgM/G	3 zile	Diagnosticul de laborator nu este necesar în eritemul infecțios
		Puncție medulară în anemia congenitală	Frotiu medular		Examenele sunt efectuate numai de laboratoarele specializate, în colaborare cu o clinică de hematologie
		Sânge, puncție medulară, fluid amniotic	PCR pentru ADN viral	1-2 săptămâni	Doar în scop de cercetare, poate fi pozitiv pentru perioade lungi, mai ales la persoanele imunocompromise
v. Rabic *familia Rhabdoviridae* *N.B. Numai în laboratoarele specializate*	Encefalomielită rabică	Biopsie cerebrală, salivă, amprente dermice, amprente corneene	IFD pentru antigene rabice Rt-PCR	2-4 ore 1-2 săptămâni	Izolarea virală este posibilă, optim pe șoarece adult inoculat intracerebral sau pe culturi de celule diploide umane. Identificarea se bazează pe evidențierea incluziunilor citoplasmatice acidofile patognomonice – corpii Babeș-Negri

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
v. Sincițial respirator (VSR) – *familia Paramyxoviridae*	Laringotraheobronșită acută, bronșiolită, pneumonie, infecții de tract respirator superior	Tampon sau aspirat nazofaringian	IFD pentru antigene VRS	4 ore	Cele mai bune rezultate se obțin pe aspiratul nazofaringian, pentru că furnizează suficiente celule epiteliale
			Rt-PCR	1-2 săptămâni	Detecția de acid nucleic vital se face mai ales prin PCR multiplex pentru patogenii respiratori frecvent întâlniți în practică Izolare virală posibilă pe linii celulare de tip Hela sau Hep2, sensibilitatea relativ mică
Rhinovirusuri *familia Picornaviridae*	Infecții de tract respirator superior	Exsudat nazofaringian, tampon sau aspirat nazofaringian	Rt-PCR	3-14 zile	Obișnuit, diagnosticul de laborator nu este necesar în clinică Izolare virală pe fibroblaste diploide umane la 33°C, cu creștere fastidioasă
			Izolare virală	săptămâni	
Rotavirusuri *familia Reoviridae*	Boli diareice acute (la copii, grupul A, la adulți, mai frecvent grupul B)	Materii fecale	EIA pentru antigen rotaviral	4 ore	Detectează doar grupul A și poate da rezultate fals pozitive la nou-născuți
			Rt-PCR pentru ARN viral	2-4 zile	Detecție de acid nucleic. Nu se practică în clinică de rutină. Microscopia electronică permite vizualizarea particulelor virale în scop de cercetare
v. Rubeolic *familia Togaviridae*	Rubeolă, sindrom rubeolos congenital	Ser	EIA pentru anticorpi anti-rubeolici IgM	1 zi	Prezența anticorpilor anti-rubeolici IgG semnalează imunitate dobândită post-infecție naturală sau post-vaccinare
		Tampon nazofaringian, urină, biopsii tisulare	Izolare virală	14 zile	Dificilă în practică, virusul nefiind citopatogen; se evidențiază prin interferență

v. Rujeolic *familia Paramyxoviridae*	Rujeolă, pneumonie cu celule gigante, encefalită, PESS	Ser	EIA pentru anticorpi anti-rujeolici IgM	1 zi	Prezența anticorpilor anti-rujeolici IgG semnalează imunitate dobândită post-infecție naturală sau post-vaccinare. Diagnosticul de infecție acută se bazează pe detecția clasei IgM de anticorpi specifici antivirali sau pe creșterea semnificativă – de cel puțin 4 ori – a titrului anticorpilor specifici de tip IgG între serul de fază acută și cel de convalescență
		Celule epiteliale din aspirat nazofaringian și sediment urinar	IFD	ore	Nu este utilizată curent în practică
		Exsudat nazofaringian, tampon nazofaringian, urină	Izolare virală	14 zile	Probele trebuie recoltate în primele 3 zile de la debutul rashului. Izolarea se realizează pe culturi primare de rinichi de maimuță sau pe o linie celulară limfoblastoidă B transformată cu EBV-B95 Deși nu se realizează de rutină, izolarea și caracterizarea tulpinii prin secvențiere genetică sunt indispensabile pentru diferențierea tulpinilor sălbatice de cele vaccinale și pentru identificarea sursei infecției în cazul unei epidemii
v. Urlian *familia Paramyxoviridae*	Parotidită epidemică, orhită, meningită, encefalită	Tampon nazofaringian, urină, salivă, LCR	Izolare virală	14 zile	Identificarea se realizează prin hemadsorbție. Serologia nu are mare valoare practică, datorită frecventelor cross-reactivități cu alte paramyxovirusuri
		Ser	Anticorpi specifici IgM	1 zi	Prezența anticorpilor specifici IgG semnalează imunitate dobândită post-infecție naturală sau post-vaccinare

Continuare

Virusul	Simptomatologie clinică asociată	Produse patologice recoltate pentru diagnostic	Teste de diagnostic recomandate	Timp până la obținerea rezultatelor	Instrucțiuni și comentarii
v. Varicelozosterian (VZV) *familia Herpesviridae*	Varicelă, zona zoster, pneumonie, sindroame neurologice, necroză retiniană	Lichid vezicular, LCR	Izolare virală pe celule diploide umane	14 zile	Izolarea este o metodă dificilă pentru că virusul este extrem de labil și lichidul vezicular trebuie inoculat imediat după recoltare. Efectul citopatic apare lent și focal, dar se răspândește în 1-2 săptămâni
		Tampon de la baza leziunilor, lavaj bronhoalveolar, biopsii tisulare	IFD antigen VZV	4 ore	Este un test mult mai sensibil ca izolarea, cu condiția recoltării adecvate de celule prin raclaj de la baza leziunii
		Ser	EIA pentru anticorpi anti-VZV IgM	1 zi	Prezența anticorpilor specifici IgG semnalează imunitate dobândită post-infecție naturală sau post-vaccinare Testul nu are semnificație în condițiile administrării de imunoglobuline specifice anti-VZV

IFD - imunofluorescență directă; *PCR* – polymerase chain reaction, reacție de amplificare genică; *Rt-PCR* – amplificare genică post-reverstranscriere.

Încărcarea virală trebuie apreciată numai raportat la o valoare inițială de referință determinată pentru fiecare pacient înainte de începerea tratamentului. Scăderea încărcării virale plasmatice la niveluri nedetectabile indică eficacitatea tratamentului, dar orice scădere de minim 3 $\log_{10}$ este considerată indicator de răspuns bun la terapie. În infecția HIV, monitorizarea tratamentului se realizează prin corelarea datelor virusologice privind încărcarea virală și numărul celulelor CD4 pozitive cu starea clinică a pacientului.

TABELUL I Momentul apariţiei şi semnificaţia prezenţei serice a markerilor infecţiei cu VHB

AgHBs	Infecţie cu virus hepatitic B acută sau cronică. Este detectabil în timpul perioadei de incubaţie, în faza acută a hepatitei şi în infecţia cronică. Pacientul este considerat potenţial infecţios. Persistenţa peste 6 luni indică cronicizarea infecţiei. Absenţa AgHBs nu exclude complet o infecţie recentă sau cronică cu VHB, aproximativ 5% din cazuri fiind AgHBs negative, ceea ce traduce limita de detecţie a metodelor actuale.
Anticorpi anti-HBs	Markeri de vindecare şi imunitate. Sunt detectabili în ser la 1-3 luni de la dispariţia AgHBs. Sunt singurii care au capacitate neutralizantă. Apar în hepatita B vindecată (asociat cu anticorpi anti-HBc IgG); post-vaccinare anti-hepatită B (singurii markeri serici); şi după transferul pasiv de anticorpi specifici anti-hepatită B, în cadrul imunoprofilaxiei (fără alţi markeri serici asociaţi). Obişnuit se practică testarea cantitativă pentru evaluarea răspunsului la vaccinarea anti-hepatită B la 1-2 luni de la terminarea schemei complete. Singura excepţie de la această regulă o constituie copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs, vaccinaţi la naştere, pentru care testarea se face între 9-15 luni.
Anticorpi anti-HBc IgM	Indică infecţie acută, recentă cu virus hepatitic B. Sunt prezenţi de la debutul fazei acute şi persistă timp de 6 luni. Ocazional pot reapărea în titruri scăzute în hepatita B cronică activă.
Anticorpi anti-HBc IgG	Sunt cei mai buni markeri ai trecerii prin infecţia naturală cu VHB. Persistă toată viaţa, indiferent de evoluţia infecţiei, chiar şi la cei cu vindecare completă, dar nu sunt protectori. Persoanele cu anticorpi anti-HBc totali prezenţi şi anti-HBc IgM negativi pot avea infecţie cronică sau vindecată. Testarea anti-HBc nu este un indicator valabil pentru infecţia perinatală, pentru că anticorpii de tip IgG sunt transferaţi pasiv transplacentar de la mamă şi pot persista până peste 12 luni de viaţă.
AgHBe	Provine din proteoliza limitată a AgHBc. Poate induce toleranţă imunologică, mai ales în cazul transmiterii perinatale a VHB, cu un nivel ridicat de cronicizare a infecţiei la nou-născuţi, care tolerează niveluri crescute de replicare virală, fără leziuni hepatocitare aparente. În infecţia acută poate fi detectat în ser pentru o perioadă scurtă (zile-săptămâni), la sfârşitul căreia este eliminat de anticorpii corespunzători (anti-HBe) care vor persista ani de zile. În general, persistenţa AgHBe semnifică replicare virală activă, cu risc mare de cronicizare a bolii. El este prezent în majoritatea cazurilor de hepatită cronică activă, fiind markerul cel mai utilizat pentru evaluarea contagiozităţii şi infectivităţii purtătorilor cronici de AgHBs. Totuşi, există mutante virale core/precore, cu AgHBe negativ, dar cu nivel ridicat al viremiei, care sunt asociate cu forme clince severe.
Anticorpi anti-HBe	Apar înainte de dispariţia antigenului HBs şi semnalează reducerea replicării virale. Sunt markeri mutuali exclusivi cu antigenul Hbe. Sugerează convalescenţă în stadiul timpuriu sau infecţie trecută cu virus hepatitic B, dar pot fi prezenţi şi la purtătorii cronici de antigen HBs. Prezenţa lor indică scăderea contagiozităţii şi prognostic favorabil al infecţiei. Nu au capacitate neutralizantă.
ADN/VHB	Semnalează prezenţa unui număr mare de virioni infectanţi în ser. Cuantificarea ADN/VHB dă imaginea directă a serurilor viremice şi poate fi asimilată titrării particulelor virale complete, cu potenţial infectant. Se evidenţiază prin amplificare genică (PCR). Tehnicile PCR detectează şi o singură unitate: 1 pg ADN/VHB = 3×10^6 copii/ml. Serurile cu infectivitate înaltă au 400-800 pg ADN/ml. Pacienţii care răspund bine la terapia cu interferon nu depăşesc 200 pg ADN/ml.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE BACTERIENE

Gabriela-Loredana Popa, Andrei-Alexandru Muntean, Mădălina Preda, Mădălina-Maria Muntean, Mircea-Ioan Popa

Interacțiunea dintre statusul imun al gazdei și factorii de virulență ai microorganismului, într-un anumit mediu, poate conduce la procesul infecțios. [1]. Infecțiile pot fi produse de bacterii, virusuri, paraziți, fungi sau prioni, proveniența acestora fiind exogenă sau endogenă. [1,2]

Diagnosticul în bolile infecțioase este rezultatul coroborării datelor clinice, imagistice și de laborator. Diagnosticul de laborator poate fi realizat corect doar atunci când sunt respectate anumite reguli, începând „de la patul bolnavului". Nici una dintre categoriile de informații menționate mai sus nu trebuie neglijată. Multidisciplinaritatea și activitatea în echipă sunt definitorii pentru misiunea medicală.

Majoritatea microorganismelor (condiționat patogene sau patogene) poate produce o varietate de sindroame clinice și, în același timp, un singur sindrom poate fi produs de mai multe microorganisme. [1]. Prin urmare, pentru punerea diagnosticului pozitiv și pentru instituirea tratamentului corect, este necesară identificarea etiologiei prin teste de laborator. [1]. Abordarea terapeutică simptomatică trebuie evitată – de câte ori este posibil, tratamentul va fi etiologic, în baza rezultatelor obținute prin testarea sensibilității la antibiotice și chimioterapice.

Diagnosticul de laborator microbiologic poate fi direct (bacteriologic, virusologic, parazitologic, micologic) și/sau indirect (imunobiologic, serologic). [1-5]. Diagnosticul direct include mai multe etape: recoltare și transport, examinare macroscopică și microscopică a produsului patologic, cultivare pe medii de cultură, identificare pe baza unor caractere, testarea sensibilității la antibiotice și chimioterapice, după caz. [2-5]. Indiferent de opțiune, este esențială colaborarea strânsă între medicul clinician, imagist și de laborator.

Colaborarea trebuie să înceapă din fazele timpurii ale punerii diagnosticului și să continue până la vindecarea pacientului. În universități și spitale nu există lecții speciale privind acest mod de abordare și, ca atare, este necesar ca fiecare dintre noi să conștientizăm importanța colaborării și să o aplicăm cu strictețe. În ceea ce privește tehnicile de laborator, medicul infecționist nu trebuie să le stăpânească în detaliu, dar trebuie să le înțeleagă importanța și utilitatea. Într-o lume a cifrelor și statisticilor, noțiuni precum sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă, va-

loare predictivă negativă pot părea nepotrivite unui clinician care simte că „are în mână viața pacientului". Cu toate acestea, pentru o medicină de bună calitate nici aceste detalii nu sunt de îndepărtat, dimpotrivă. În perioada de rezidențiat, viitorul specialist în boli infecțioase este bine să trateze cu atenție și partea clinică, dar și partea imagistică, de laborator, noțiunile de epidemiologie și chiar și aplicabilitatea în cercetare a specialității pe care a decis să o practice.

Pentru a face aceste noțiuni mai accesibile, vom aborda un exemplu practic: depistarea (screening-ul) infecției HIV în diferite populații, folosind un test de identificare a anticorpilor anti-HIV. Am dori să notăm faptul că sensibilitatea și specificitatea sunt caracteristici intrinseci ale testului, dependente de metodologie și de „pragul" de pozitivitate ales de producător. Randamentul (yield-ul) testului este dependent nu doar de caracteristicile acestuia, ci și de populația în care este aplicat (LaMorte, 2016). Să considerăm trei populații în care prevalența HIV este distinctă. [Tabelul I]. În fiecare dintre aceste populații, aplicăm un test „aproape perfect", a cărui sensibilitate este de 100% iar specificitatea este de 99,5%. La prima vedere, am fi tentați să credem că orice rezultat pozitiv al testului echivalează cu un caz diagnosticat, confirmat.

TABELUL I

	Donatori de sânge		Pacienți ai unei clinici de ITS		Consumatori de droguri i.v.	
Test de depistare	HIV (+)	HIV (–)	HIV (+)	HIV (–)	HIV (+)	HIV (–)
Pozitiv (+)	10	510	4 000	480	20 000	4 480
Negativ (–)	0	99,480	0	95,520	0	95,520

ITS – infecții transmise pe cale sexuală; i.v. – intravenos

Pentru a explora mai în detaliu caracteristicile testelor, trebuie să explorăm mai în amănunt fiecare populație. [Tabelul II]

TABELUL II

Donatori de sânge			
Test de depistare	**HIV pozitiv (+)**	**HIV negativ (–)**	**Total rânduri**
Pozitiv (+)	10 (a)	510 (b)	520 (a+b)
Negativ (–)	0 (c)	99,480 (d)	99,480 (c+d)
Total coloane	10 (a+c)	99 990 (b+d)	100 000 (a+b+c+d)

Utilizând aceste date putem valida caracteristicile testului în populația aplicată. Sensibilitatea, definită ca numărul de rezultate pozitive

în populația de oameni infectați [a/(a+c)], este de 100%. Specificitatea, definită ca numărul de rezultate negative în populația de oameni neinfectați [d/(b+d)], este de 99,5%.

Prevalența HIV în această populație este reprezentată de numărul de persoane infectate în populație [a/(a+b+c+d)], anume 10/100 000, sau 0,01%. Valoarea predictivă pozitivă (VPP) este definită ca numărul de cazuri de pacienți infectați depistați, raportat la numărul total de rezultate pozitive [a/(a+b)]; VPP este de 10/520, respectiv 1,9%. Valoarea predictivă negativă, definită ca numărul de cazuri de pacienți neinfectați, raportat la numărul total de teste negative [d/(c+d)] este de 99,480/99,480, adică 100%. Interpretarea în cazul acestui exemplu concret este că un test negativ elimină o potențială infecție, dar, în această populație, un test pozitiv echivalează cu o șansă de doar 2% de a avea într-adevăr o infecție *(rezultate adevărat pozitive)*, restul fiind erori (numite *rezultate fals pozitive*). Aceasta conduce la un grad înalt de incertitudine, nevoia de a transmite un rezultat potențial dificil pacientului și nevoia de a efectua alte teste.

Astfel, diagnosticul unei bacteriemii/endocardite cu *Staphylococcus epidermidis* (stafilococ coagulazo-negativ) este mult mai probabil la un pacient ce prezintă ca factori de risc consumul de droguri pe cale intravenoasă, semne ecocardiografice de insuficiență valvulară, în fața unei unice hemoculturi pozitive (aceasta nu trebuie să ne oprească să recoltăm, per protocol, 3 perechi de hemoculturi/24 de ore), decât la un pacient care nu prezintă acești factori de risc, cu funcție cardiacă normală, putând fi o contaminare cutanată.

Lăsăm cititorilor posibilitatea de a calcula prevalența și de a interpreta valorile predictive pozitive și negative în celelalte populații. Pentru o discuție mai detaliată, cititorul este invitat să citească referința bibliografică. [6]

În cele ce urmează, vom oferi o serie de exemple de sensibilitate și specificitate a unor teste uzuale. [Tabelul III]. [7-11]

Cititorul este invitat să compare valorile sensibilității și specificității în cadrul a două metode de diagnostic: tehnica de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*, PCR) și tehnica ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Elementul comun al celor două tehnici și motivul pentru care le prezentăm împreună este *amplificarea de semnal*. [Tabelul IV]. În practică, ELISA este rareori folosită pentru un diagnostic bacteriologic (detecție de antigen), datorită timpului necesar pentru efectuarea reacțiilor. Se preferă folosirea de tehnici rapide: de tip imunocromatografie sau aglutinare, care ofertă rezultate rapide (de ordinul minutelor), având, în schimb, o sensibilitate ceva mai mică.

TABELUL III

Preparat proaspăt	Sensibilitate	Specificitate
Frotiu colorat Ziehl-Neelsen (o singură probă) *1 din 3 culturi pozitive pe medii solide – referință	22-43%	91-100%
Frotiu colorat Ziehl-Neelsen (3 probe)	60-75%	91-100%
Frotiu colorat auramină-rodamină	83,1%	82,3%
Hemocultură pozitivă din 6 probe (3 aerobe și 3 anaerobe per 24 de ore)	88%	95%
4-6 hemoculturi pozitive din 6 probe	81-95%	66-85%
Identificare sistem VITEK2 – bacili Gram negativi	100%	N/A
Identificare sistem VITEK2 – coci Gram pozitivi	92%	N/A
Identificare prin metodă de biologie moleculară PCR, urmat de secvențiere	100%	N/A
Identificare Sistem GeneXpert pentru *Mycobacterium tuberculosis* *1 din 3 culturi pozitive pe medii solide – referință	82%	98,2%
Tehnica ELISA pentru detecția de anticorpi anti-HIV	99,3-99,7%	99,91-99,97%
Tehnica Western Blot pentru detecția de antigene HIV	100%	100%

TABELUL IV

Teste de amplificare de acizi nucleici pentru detecția de patogeni în meningita infecțioasă					
	Bacteriană [12]	Tuberculoasă [13]	Virală [14]	Fungică [15]	Parazitară [16]
Sensibilitate	92% (75-98%)	64% (56-72%)	76%	85-92%	N/A
Specificitate	94% (90-97%)	98% (96-99%)	100%	90-100%	N/A
Teste de identificare anticorpi/antigene prin componente marcate tip ELISA în diferite patologii					
	Bacteriană (Boala Lyme) [17]	Meningita tuberculoasă (antigene) [18]	Virală (Infecția cu CMV) [19]	Fungică (Aspergiloza) [20]	Parazitară (T. gondii) [21]
Sensibilitate	57,6% (49,4-65,4%)	90%	100%	92%	99,7%
Specificitate	99,2% (98,3-99,6)	94%	98,9%	89%	99,1%

În schimb, tehnicile imunologice sunt singurele care permit diagnosticul retrospectiv al unei infecții și judecarea statusului imunologic (ex., prezența unui titru de anticorpi protectiv) al pacientului.

A se nota că, în cazul testelor de amplificare a acizilor nucleici, rezultatele sunt dependente de amorsele *(primers)* folosite. Platformele multiplex (ce folosesc multiple amorse, pentru identificarea mai multor patogeni) conduc la detectarea mai multor patogeni în același timp, iar identifi-

carea se face prin analiza curbelor de topire (Rt-PCR). Patogenii identificați sunt: *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Cytomegalovirus* (CMV), *enterovirusuri* (EV), *Coxsackie, virusul Ebstein-Barr* (EBV), *Herpes simplex tip 1* (HSV1), *Herpes simplex tip 2* (HSV2), *Herpesvirusul uman tip 6* (HHV6), *Parechovirusul, virusul varicelozosterian* (VZV), *Cryptococcus neoformans/gattii.* [22]

La debutul fiecărui demers diagnostic se vor enumera regulile care trebuie cunoscute și aplicate:

Recoltarea trebuie realizată cât mai aproape de debutul bolii, înaintea administrării de antibiotice sau chimioterapice, cât mai rapid și corect din punct de vedere al tehnicilor utilizate, respectând toate normele de asepsie și antisepsie. [2,23]

În funcție de simptomatologia pacientului se decide produsul patologic recoltat, modul de recoltare și transport al acestuia având o influență deosebită în posibilitatea izolării agentului etiologic. [1]. Alegerea aparține, de primă intenție, medicului infecționist.

Probele recoltate se aleg în funcție de simptomatologia pacientului și ar trebui să se ia în considerare procesul infecțios și localizarea acestuia. [1]. Mai mult, ar trebui acordată o atenție deosebită modului de recoltare, în ceea ce privește evitarea contaminării produsului recoltat. [1,23]. Recoltarea poate fi efectuată de medicul infecționist. În unele țări din Uniunea Europeană medicul microbiolog este invitat să realizeze recoltarea. Consultul interdisciplinar începe și continuă pe tot parcursul diagnosticului.

Pentru a stabili ce ar trebui recoltat, anamneza și examenul obiectiv sunt foarte importante, prin urmare acestea ar trebui să fie realizate foarte atent. [3]. Există teste rapide, care s-ar putea realiza pentru a orienta diagnosticul sau pentru a putea oferi un diagnostic de etapă în vederea începerii terapiei mai rapide în situațiile de urgență. [3]. Un astfel de exemplu este folosirea unui *dipstick test* pentru probele de urină. [3]. În cazul absenței leucocitelor sau nitriților, diagnosticul de infecție de tract urinar este foarte puțin probabil, dar, în același timp, trebuie avut în vedere că prezența acestora nu garantează infecția tractului urinar. [3]

În vederea recoltării corecte trebuie avut în vedere nu doar alegerea produsului patologic corespunzător, dar și respectarea normelor și indicațiilor de recoltare, alegerea recipientului potrivit și, bineînțeles, transportatea rapidă a probei. [4]. Deși poate părea simplu de ales produsul patologic de recoltat, fiind selectat locul cu probabilitatea cea mai mare de identificare a acestuia, uneori pot apărea unele dificultăți. [4]. Spre exemplu, în cazul pneumoniei produse de *Legionella pneumophila* diagnosticarea bazată pe identificarea patogenului în spută este mult mai puțin validă în comparație cu obținerea unui rezultat pozitiv al antigenului în urină. [4]

Pentru alegerea produsului patologic potrivit, persoana care realizează acest lucru trebuie să cunoască foarte bine procesul infecțios, fiind astfel capabilă să selecteze locul cel mai probabil de identificare a germenului. [5]

Momentul recoltării este la fel de important, în unele situații crescând posibilitatea de izolare a agentului etiologic, spre exemplu recoltarea probelor de sânge în timpului unui puseu febril. [5]

Folosirea tampoanelor de bumbac este de evitat pentru germeni precum *Neisseria gonorrhoeae* sau *Bordetella pertussis*, în timp ce cele cu alginat de calciu nu ar trebui folosite dacă se suspicionează o etiologie virală, acesta inactivând, spre exemplu, virusul *Herpes simplex*. [5]

Nu trebuie uitată importanța deosebită a etichetării corespunzătoare a probelor. [5]

Recoltarea trebuie realizată înaintea administrării tratamentului antibiotic și, bineînțeles, fără a contamina produsul recoltat. [2,4].

Nu doar alegerea corespunzătoare a produsului patologic este importantă, ci și cantitatea acestuia, din aceste motive medicul care realizează recoltarea ar trebui să știe ce teste vor fi necesare, în special dacă recoltarea este dificilă (spre exemplu, puncția pentru recoltarea lichidului cefalorahidian sau probe obținute în timpul intervențiilor chirurgicale) sau dacă avem în vedere că, după posibila începere a unui tratament antibiotic „empiric", o nouă recoltare s-ar putea să nu mai conducă la izolarea agentului etiologic. [4]

Alt aspect care trebuie avut în vedere este dat de suspiciunea înainte de realizarea diagnosticului, aceasta influențând modul de recoltare și transport, cum este, spre exemplu, în cazul germenilor anaerobi, în cazul transportului biopsiilor, mediilor folosite pentru cultivarea unor germeni pretențioși și altele. [4]. De asemenea, în funcție de etiologia bănuită pot fi alese metode diverse de păstrare a probelor, uneori fiind necesare temperaturi diferite, spre exemplu pentru majoritatea se preferă păstrarea la frigider în cazul unei prelucrări mai tardive, în timp ce pentru germeni precum *Neisseria gonorrhoeae* se recomandă ca probele să fie ținute la temperatura camerei. [5]

În timpul recoltărilor nu trebuie uitate măsurile de siguranță și protecție, precum purtarea halatului de protecție, a mănușilor, a unei măști de protecție, ochelari și alte materiale necesare în funcție de situație. [5]. De la caz la caz, măsurile de protecție pot fi și mai drastice. Sunt cunoscute situații în care colegi, medici, s-au îmbolnăvit grav sau au decedat în cursul investigării unor izbucniri epidemice. [24]. Echipa formată din infecționist și microbiolog trebuie să cunoască regulile și să se sprijine în implementarea acestora.

Transportul trebuie realizat cât mai repede posibil, nu doar pentru a preveni modificarea probelor și imposibilitatea identificării unor ger-

meni, dar și organizațional, pentru teste care durează mai multe ore (ex., cele imunologice). Spre exemplu, realizarea acestora ar putea fi amânată pentru a doua zi dacă probele sunt aduse în laborator la finalul programului [4] și dacă nu este necesar un diagnostic de urgență.

Transportul în laboratoarele de referință este reglementat în funcție de țară și, bineînțeles, în relație cu etiologia suspicionată, spre exemplu, în cazul bacteriilor sau fungilor, acestea ar trebui transportate după cultivarea în prealabil pe medii solide în tuburi. [5]. Mai mult, pentru siguranță, recipientele ar trebui să nu permită scurgerea și să fie înconjurate de un material absorbant care ar reuși să absoarbă întreaga cantitate de material din primul tub, dacă acesta s-ar sparge sau s-ar scurge din el, și apoi puse într-un recipient mai mare. [5]. De asemenea, în cazul prezenței mai multor recipiente, acestea nu ar trebui să intre în contact unele cu altele. [5]. Al doilea recipient trebuie pus într-un container rezistent care să fie însoțit de o listă cu ce conține, precum și eventuale măsuri speciale de păstrare, cum ar fi transportul pe gheață sau la o anumită temperatură. [5]. Containerul va avea înscrisă pictograma de risc biologic.

În măsura posibilităților și în funcție de riscul evaluat, recipientele ar trebui deschise într-un cabinet de protecție (hotă), pentru evitarea riscului de infecție. [5]. Colegii din echipa infecționist-microbiolog pot participa împreună în cursul acestor etape.

În funcție de calitatea lor (sau lipsa calității, care pune în pericol diagnosticul), probele pot fi respinse; majoritatea laboratoarelor ar putea să refuze prelucrarea unor:

- probe neetichetate;
- probe în recipiente necorespunzător închise din care se observă scurgeri;
- probe însămânțate pe plăci cu mediu uscat sau expirat;
- probe în formalină;
- probe contaminate cu bariu, chimicale uleioase;
- probe în duplicat (cu excepția celor de sânge);
- vârfuri de cateter pentru pacienți pentru care nu au fost aduse și probe de sânge. [5]

Dacă se dorește izolarea unor germeni anaerobi, majoritatea laboratoarelor ar putea să nu realizeze diagnosticul pentru:

- probe de urină care nu au fost aspirate prin puncție suprapubiană;
- unele probe de scaun;
- recoltări de la nivel orofaringian (cu excepția recoltărilor de țesut profund);
- tampoane obținute de la nivelul unei colostome sau ileostome. [5]

În ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea, utilitatea tehnicilor depinde de numărul de microorganisme prezente în produsul recoltat, respectiv de cât de caracteristice sunt morfologia (analizată microscopic) sau elementele obținute prin analiza răspunsului imun. [1]. Trebuie să avem în vedere, la interpretarea unui rezultat, sensibilitatea și specificitatea testului prin care a fost obținut. [1]. De asemenea, nu trebuie uitat că o creștere a sensibilității unei metode poate adeseori să ducă la o scădere a specificității. [1]. Sensibilitatea unei probe poate fi influențată și de modul de recoltare, spre exemplu, în cazul sensibilității determinării fluorescente a anticorpilor pentru *Chlamydia trachomatis*, aceasta este mai crescută dacă celulele endocervicale sunt recoltate cu ajutorul unei perii de citologie, decât dacă sunt recoltate cu un tampon. [1]. Alt aspect care poate influența sensibilitatea unei tehnici este reprezentat de stadiul bolii când se realizează recoltarea. [1]

Examinarea directă a produsului recoltat rămâne un prim pas care poate orienta diagnosticul de laborator și care, de multe ori, poate oferi informații importante pentru începerea unui tratament „empiric", până la stabilirea clară a etiologiei. În ciuda tehnicilor moderne intrate în uz, nu trebuie uitată importanța examinării la microscop. Reamintim și subliniem, din nou, importanța colaborării între medicul clinician, imagist și microbiolog. Antrenamentul pentru formarea viitoarei echipe trebuie să înceapă din studenție și să se întărească semnificativ în rezidențiat.

În ceea ce privește examinarea microscopică se recomandă realizarea a minim două frotiuri colorate cu albastru de metilen sau Giemsa și Gram, fiind de preferat să avem și un frotiu de rezervă pentru situația în care se dorește ulterior realizarea altor colorații. [2,23]. Nu trebuie uitat că există și probe pentru care rareori se realizează frotiuri fixate și colorate, cum este cazul sângelui, materiilor fecale și al urinei. [2,23]

Colorația Gram este foarte utilă în ridicarea unor suspiciuni diagnostice, spre exemplu, în cazul identificării unor diplococi Gram negativi într-un lichid aspirat de la nivelul unei articulații, ar putea stabili diagnosticul de artrită gonococică. [3]. Din păcate, această colorație este exclusă uneori din etapele diagnostice, deși este foarte utilă, și, la fel de important, este ușor de realizat, nu necesită reactivi scumpi sau aparatură deosebită sau pregătire de lungă durată în domeniu. [3]. Așa cum în rezidențiatul pentru medicii microbiologi s-a inclus o perioadă de pregătire în clinică, pentru colegii infecționiști este importantă o perioadă de pregătire în laborator. Chiar dacă, ulterior, medicul infecționist nu va efectua personal tehnicile de laborator, este bine să le cunoască și să le poată realiza la nevoie. Să nu uităm că profesorul Matei Balș, dar și alți înaintași celebri se implicau direct în activitatea de laborator, în colaborare cu colegii microbiologi.

Cultivarea pe medii de cultură a produsului patologic se realizează pe mediile potrivite în funcție de tipul probei și de suspiciunea etiologică, fiind respectate condițiile de incubare în ceea ce privește temperatura, prezența sau absența dioxidului de carbon și altele. [1-5,23]. Recent, laboratoarele de microbiologie medicală au la dispoziție medii cromogene, ce pot ajuta la identificarea coloniilor de interes și pot oferi un diagnostic prezumptiv.

Însămânțarea unui produs patologic este deosebit de utilă. [1]. Aceasta nu doar ajută în următoarele etape ale diagnosticului, dar poate și să ofere unele indicii asupra posibilei etiologii, când, spre exemplu, se folosesc medii diferențiale sau cum este în cazul mediilor care se pot utiliza ca teste de identificare, precum mediile TSI (triple-sugar-iron), MIU (mobilitate-indol-uree), Simmons pentru enterobacterii. [1]. Pe lângă acești algoritmi clasici, laboratoarele au actualmente acces la sisteme manuale (galerii multitest tip API), sisteme (semi-)automate de identificare pe baza trăsăturilor fenotipice (VITEK2, BD Phoenix) și aparate de tip MALDI-TOF MS *(Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectroscopy)*, ceea ce permite identificarea rapidă a microorganismelor pe baza spectrului proteomic.

Mediile pot fi și selective, permițând multiplicarea doar anumitor bacterii. [1-5,23]. Astfel, am putea selecta microorganisme dificil de identificat morfologic atunci când sunt recoltate produse patologice contaminate cu o floră saprofită bogată (mediul Thayer Martin pentru *Neisseria gonorrhoeae*) sau microorganismele cu o rezistență particulară la antibiotice (mediu cu cefoxitină pentru identificarea stafilococilor rezistenți la meticilină – MRSA – sau cu carbapenem pentru selectarea microorganismelor rezistente).

O altă utilitate a însămânțării poate fi, spre exemplu, stabilirea prezenței unei infecții de tract urinar prin urocultură. [1]. Această metodă se bazează pe faptul că fiecare colonie se va forma de la o bacterie. Numărând coloniile prezente pe placa pe care s-a însămânțat urina (diluată), se poate stabili prezența infecției urinare. [1-5,23]

Altă caracteristică a culturilor bacteriene care poate îndruma diagnosticul este reprezentată de timpul necesar pentru apariția coloniilor bacteriene sau caracterele atmosferice necesare pentru dezvoltarea bacteriană. [1]

Culturile bacteriene pot oferi informații deosebit de utile, fiind la baza multor tehnici din algoritmul de diagnostic, dar acestea sunt influențate, de multe ori, de modul de recoltare, și anume, dacă această etapă nu este realizată corespunzător, respectând toate indicațiile, rezultatele pot fi fals pozitive sau fals negative. [3]. Cel mai frecvent, deficiențele de recoltare pot apărea în cazul infecțiilor tegumentare. [3]

Identificarea microorganismului se realizează în funcție de mai multe caractere:

- morfologice (frotiuri realizate din colonii izolate, colorate corespunzător);
- caractere de cultură;
- caractere biochimice;
- caractere antigenice;
- caractere de patogenitate;
- sensibilitatea la anumiți bacteriofagi (lizotipia). [2]

Testele de identificare a antigenelor au o performanță variabilă, dar pot fi considerate specifice. [2-4,23]. Se pot folosi teste pentru identificarea *streptococului de grup A* la copiii cu faringită, teste pentru identificarea *Helicobacter pylori* în scaun sau teste pentru *Legionella pneumoniae*, pentru aceasta din urmă fiind foarte util un astfel de test în special dacă luăm în considerare particularitățile acestei bacterii pretențioase. [3]. Sensibilitatea acestor teste este scăzută, nefiind posibilă excluderea unei infecții în cazul unui rezultat negativ, în schimb, în unele situații, un rezultat pozitiv poate confirma o infecție, cum este cazul identificării meningococului sau pneumococului în lichidul cefalorahidian în suspiciunea unei meningite. [3]. Un alt dezavantaj al acestor teste este faptul că nu pot oferi o îndrumare în ceea ce privește sensibilitatea la antibiotice. [3]

Diagnosticul serologic poate fi util în cazul infecțiilor în care bacteria este dificil de cultivat. [3]. Una dintre deficiențele acestei metode este reactivitatea încrucișată, care poate duce la rezultate fals pozitive. [3]. Alt neajuns al acestei tehnici este faptul că, în unele situații, este nevoie de realizarea unui titru în dinamică, oferind un diagnostic după o perioadă prea lungă de timp [3] în cazul unei urgențe infecțioase.

Pentru a evita timpul necesar cultivării și a putea începe tratamentul în situațiile amenințătoare de viață sunt folosite uneori metode mai rapide de diagnostic, precum reacția de polimerizare în lanț, fără a uita că și aceasta, uneori, nu poate fi realizată decât din cultură pură. [3]. Alt test rapid, care ar putea fi realizat direct din proba recoltată și care nu necesită o pregătire specială sau de lungă durată a personalului, este GeneXpert. [3]

Ținând cont de situația îngrijorătoare actuală a rezistenței la antibiotice, testarea sensibilității la antibiotice și chimioterapice reprezintă un pas foarte important în diagnosticul și tratamentul corespunzător. [1-5]. Cu certitudine, pentru a ajunge la această etapă este necesară parcurgerea corectă a celor anterioare. [3]. În plus, este recomandabil pentru colegii tineri să nu recurgă la tratamentul cu antibiotice doar în urma examenului clinic și paraclinic, ci să urmărească de fiecare dată obținerea datelor prin examen de laborator microbiologic. Metoda cel mai frecvent utilizată este antibiograma difuzimetrică standardizată, dar aceasta se

poate completa cu folosirea de tehnici de diluție în mediu lichid (sau bandeletele impregnate cu antibiotic), pentru determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI).

Se folosesc tehnici care conduc rapid la identificarea de rezistență de clasă, permițând (re-)adaptarea tratamentului:

– rezistență la toate betalactaminele: test simplu de aglutinare pentru PBP2 – diagnostic prezumptiv de MRSA;

– rezistență prin producerea de betalactamaze de spectru extins: conduc la rezistența față de cefalosporine, aztreonam și peniciline – ESBL NDP;

– rezistență prin producerea de carbapenemaze: conduc la rezistența față de carbapeneme, cefalosporine, peniciline (diferite variante fenotipice, în funcție de enzima produsă) – Carba NP, rCIM.

În plus față de diagnosticul microbiologic, trebuie avute în atenție și alte modificări ale parametrilor de laborator care pot fi identificate în infecții, precum numărul crescut de leucocite sau nivelul ridicat al proteinei C reactive. [3]. Aceste modificări nu sunt specifice, putând să apară și în alte situații. Chiar dacă creșterea lor nu certifică diagnosticul cert de infecție bacteriană, prezența unor valori normale poate sugera posibilitatea altor diagnostice. [3]. Modificările acestor valori trebuie evaluate în context, fiind dependente de vârstă și alte caracteristici. [3]. Testarea procalcitoninei este mai scumpă, dar poate fi mai specifică infecțiilor bacteriene. [3]

Un capitol privind diagnosticul de laborator în infecții nu poate acoperi toate variantele posibile. S-a încercat, prin câteva exemple, să se sugereze complexitatea elementelor ce trebuie avute în vedere de către colegii infecționiști și, mai ales, importanța colaborării între clinică și laborator. Această colaborare trebuie să înceapă timpuriu, încă de la prezentarea pacientului la camera de gardă, și să continue pe tot parcursul activităților menite să ducă la vindecarea și externarea fără complicații a pacientului. Medicul microbiolog trebuie să primească date necesare în vederea alegerii mediilor de cultură, testelor de efectuat. Medicul clinician trebuie să primească date privind rezultatele obținute pe parcurs și nu doar la finalizarea diagnosticului microbiologic. Colaborarea trebuie să fie permanentă și realizată în deplină colegialitate, pentru binele pacientului ce necesită ajutor, în cursul misiunii medicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Washington J.A., Principles of Diagnosis [Internet]. Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [citat 26 noiembrie 2017]. Preluat în din: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413287.

2. Popa G.L., Popa M.I., Microbiologie medicală, Vol. I [Internet]. 2010. Preluat din: http://www.microbiologie.ro/microbiologie-medicala-vol-1-2010-curs.
3. Boyles T.H., Wasserman S., Diagnosis of bacterial infection. South African Med J [Internet]. Health & Medical Publishing Group; 17 septembrie 2015 [citat 26 noiembrie 2017];105(5):419. Preluat din: http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/10001.
4. Mandell, Douglas., Bennett J.E., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 8th ed. Churchill Livingstone, 2015.
5. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.
6. Maxim L.D., Niebo R., Utell M.J., Screening tests: a review with examples. Inhal Toxicol 2014; 26(13): 811-828.
7. Singhal Vithal R., Prasad M., Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. Ing J Mycobact 2015;4(1):1-6.
8. Steingart K.R., Ng V., Henry M., et al, Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006;6(10):664-74.
9. Lamy B., Dargere S., Arendrup M.C., et al, How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. Front Microbiol 2016;7:697.
10. Zeka A.N., Tasbakan S., Cavusoglu C., Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. J Clin Microbiol 2011;49(12):4138-41.
11. World Health Organisation. HIV Assays: Operational Characteristics. Report 16: Rapid Assays. 2009.
12. Khumalo J., Nicol M., Hardie D., et al, Diagnostic accuracy of two multiplex real-time polymerase chain reaction assays for the diagnosis of meningitis in children in a resource-limited setting. PLoS One 2017;12(3):e0173948.
13. Takahashi T., Tamura M., Takasu T., The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. Tuberculosis Res Treat 2012;831292
14. Walls T., McSweeney A., Anderson T., et al, Multiplex-PCR for the detection of viruses in the CSF of infants and young children. J Med Virol 2017;89:559-561.
15. Graciele-Melo C., Rocha-Silva F., Christo P.P., Caligiorne R.B., Use of Polymerase chain Reaction for Cryptococcus neoformans Genome Detection in Cerebrospinal Fluid for Neurocryptococcosis Diagnosis. Med mycol Open Access 2016;2:13.
16. Maxim D.L., Niebo R., Utell M.J., Screening tests: a review with examples. Inhal Toxicol 2014;26(13):811-828.
17. Waddell L.A., Greig J., Mascarenhas M., et al, The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research. PLoS One 2016;11(12):e0168613.
18. Song F., Sun X., Wang X., et al, Early diagnosis of tuberculous meningitis by an indirect ELISA protocol based on the detection of the antigen ESAT-6 in cerebrospinal fluid. Ir J Med Sci 2014;183(1):85-8.
19. Revello M.G., Gerna G., Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002;15(4):680-715.
20. Sharma G.L., Sarma P.U., Elisa based diagnostic test for Aspergillosis. Ind J Clin Biochemistry 1997;12(Suppl. 1):107-110.
21. Tekkesin N., Keskin K., Kılınc C., et al, Detection of immunoglobulin G antibodies to Toxoplasma gondii: Evaluation of two commercial immunoassay systems. J Microbiol Immunol Infect 2011;44(1):21-26.
22. Liesman R.M., Strasburg A.P., Heitman A.K., et al, Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. J Clin Microbiol 2018;56(4):e01927-17.
23. Popa M.I., Microbiologie medicală, Vol. II [Internet]. 2010. Preluat din: http://www.microbiologie.ro/microbiologie-medicală-vol-2-2010-LP.
24. Evans D.K., Goldstein M., Popova A., Health-care worker mortality and the legacy of the Ebola epidemic. Lancet Global Health 2015;3(8):e439-e440.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIILE PRODUSE DE FUNGI

Maria Nica

Recoltarea specimenelor patologice. Transport și prelucrare. Succesul diagnosticului de laborator al infecțiilor fungice necesită respectarea cu strictețe atât de către medici, cât și de către asistente, a procedurii de recoltare și transport al celor mai reprezentative tipuri de prelevate patologice pentru diagnostic micologic.

Ca și în diagnosticul bacteriologic, obiectivul laboratorului de micologie este de a izola și identifica fungul responsabil de producerea infecției (factorul etiologic). Procedurile de lucru trebuie să cuprindă în detaliu regulile de selecție a prelevatelor reprezentative, de recoltare în condiții aseptice, transport (temperatură, umiditate, atmosferă, timp – diferite în funcție de tipul produsului și specia de fungi suspicionată), stocare și procesare pentru îndepărtarea asocierii bacteriene. [Tabelul I]

TABELUL I Ghid pentru recoltarea prelevatelor patologice și transport către laborator

Tip specimen	Procedură de recoltare	Procedură de procesare	Timp și temperatură de transport	Comentarii
Abces (drenaj, exsudat, puroi, secreție plagă)	- decontaminare cutanată cu alcool 70% - puncție și aspirație cu ac și seringă sterile, de la marginea colecției (fungi viabili) - tampon steril (plagă deschisă)	dacă produsul purulent este gros, se pretratează ca specimenele de spută	≤2 ore, la temperatura camerei	se urmărește prezența granulelor și se notează culoarea
Sânge	- decontaminare cutanată cu tinctură de iod sau clorhexidină - se recoltează cantitate maximă de sânge, în funcție de sistemul de hemocultură utilizat	- sisteme automate: Bactec, BacT/Alert, VersaTrek, centrifugare-liză - inoculare flacoane de hemocultură, max. 10 ml sânge/flacon, în condiții de asepsie	- imediat, - <2 h, la temperatura camerei	sistemele automate de creștere bacteriană în hemocultură permit izolarea levurilor, cu excepția Malassezia spp. Sunt necesare medii speciale pentru izolare automată a fungilor filamentoși

Măduvă osoasă	recoltare aseptică în seringa heparinizată, ori tub pentru centrifugare-liză	coagularea aspiratului medular contraindică prelucrarea în scop diagnostic micologic	≤15 min, la temperatura camerei	
Cateter intravascular	se secționează aseptic fragmentul distal, pe o porțiune de 3-5 cm și se plasează în recoltor steril		≤15 min, la temperatura camerei, >15 min, refrigerare (+4°C)	izolarea fungilor necesită mediu de cultură cu cicloheximidă
Specimene cutanate (păr, piele, unghii)	- decontaminare cutanată cu alcool 70% * păr: rădăcina firului de păr este importantă, se recoltează 10-12 fire în recipient steril și uscat * piele: raclaj cu bisturiu, lamă de sticlă, periuță moale * unghii: raclaj periunghial, subunghial - recoltor steril, plic de hârtie	- se recoltează de la nivelul marginilor leziunii (în centru, fungii sunt nonviabili) - specimenele sunt presate în mediul de cultură, cu un tampon steril	≤27 de ore, la temperatura camerei (foarte stabile), - nu refrigerate, deoarece dermatofiții sunt sensibili la temperaturi scăzute/frig	- se selectează firele de păr infectate sub lampa Wood - pentru pitiriasis versicolor (Malassezia furfur) se aplică disc de hârtie de filtru îmbibat în ulei de măsline pe suprafața mediului de cultură
Specimene oculare: - raclaj cornean, - umoare vitroasă	- recoltare de către medic, cu inoculare imediată pe medii de cultură - aspirare cu ac steril	- raclaj cornean – însămânțare pe medii de cultură neinhibitorii - umoarea vitroasă se centrifughează: sedimentul se utilizează pentru frotiuri colorate și culturi	≤15 min, la temperatura camerei	pentru umoarea vitroasă este nevoie de volum mic și medii de cultură cu cicloheximidă
Device-uri medicale	recoltate chirurgical, în recipiente sterile	se raclează creșterea sub formă de biofilm	≤15 min, la temperatura camerei, >15 min, refrigerare (+4°C)	medii cu cicloheximidă, de preferat, medii lichide, care acoperă dispozitivul
Secreții tract respirator inferior (spută, aspirat bronșic, lavaj bronhoalveolar)	- prima spută de dimineață, după toaleta cavității orale și periaj dentar, - aspirat bronșic, spălătură bronhoalveolară – prin bronhoscopie - recipiente sterile - medii de cultură cu agenți antimicrobieni (+/- cicloheximidă)	specimene vâscoase tratate cu acetilcisteină, concentrate prin centrifugare	<2 ore, la temperatura camerei >2 ore, refrigerare (+4°C)	- salivă sau spută totală/24 de ore: prelevat necorespunzător - nu se acceptă decontaminarea ca diagnostic pentru Mycobacterium tuberculosis

TABELUL I *Continuare*

Secreții tract respirator superior (prelevate orale/ linguale, orofaringiene, sinusale)	- tampon steril - tampon flexibil pentru secreții orofaringiene - puncție + aspirație sinusală, tehnică chirurgicală	- medii de conservare și transport pentru secreții orale și orofaringiene - recipiente sterile pentru conținut sinusal	<15 min, la temperatura camerei, >15 min, medii de conservare și transport sau refrigerare	medii de cultură selective și cromogene pentru izolare diverse specii de Candida
Fluide normal sterile (LCR, lichid peritoneal, pericardic, articular)	- recoltare în condiții de asepsie (ca pentru ex. bacteriologic) - recipiente sterile - concentrare prin centrifugare: sedimentul pentru frotiuri colorate și cultivare	- cu excepția LCR, lichidele de puncție se recoltează în vacutainer cu heparină - se pot incuba în sistem automat flacoane pentru hemocultură, inoculate cu lichide de puncție	<15 min, la temperatura camerei, niciodată refrigerate	- sedimentele rezultate din centrifugarea lichidelor de puncție se examinează obligatoriu la microscop - volume mici de lichide de puncție se însămânțează direct pe suprafața mediilor de cultură
Țesut cutanat	- recoltare prin biopsie chirurgicală - volum mai mare de examinat decât pentru bacteriologie	- recoltor steril, fragmentul de țesut păstrat în umiditate (ser fiziologic steril) - țesutul presat în agar cu tamponul steril	<15 min, la temperatura camerei	- biopsia de țesut se recomandă în micozele invazive - examinarea țesutului subcutanat pentru prezența granulelor (Mycetoma)
Urină	- prima urină de dimineață, condiții de asepsie, igienă - puncție suprapubiană - prin cateterizare - urină/24 de ore nu se acceptă	- recipient steril - concentrare prin centrifugare - sediment examinat microscopic și inoculare medii de cultură	<12 ore, la temperatura camerei, <72 de ore, refrigerare	medii cromogene pentru specii Candida
Secreții vaginale	recoltare ca pentru ex. bacteriologic	- tampon cu mediu de conservare și transport - recipient steril pentru secreții	<12 ore, la temperatura camerei	medii selective sau cromogene pentru izolare specii Candida
Materii fecale	nu se recomandă	-	-	-

Examinare microscopică. *Examenul microscopic direct* al prelevatelor patologice, proaspăt recoltate, poate orienta diagnosticul către o infecție fungică, iar detaliile morfologice ale formațiunilor micotice pot oferi indicii asupra agentului etiologic.

Tehnici de examinare, prelucrare a produsului biologic pentru examinare microscopică:

a) Preparat proaspăt între lamă și lamelă cu soluție 20% KOH al fragmentelor recoltate (scuame, fragmente unghiale, secreții linguale, vaginale etc.). KOH digeră componentele proteice kitinoase din prelevatul biologic, lăsând vizibil peretele celular al fungului. Sensibilitatea metodei este scăzută, depinde de experiența examinatorului. [Fig. 1]

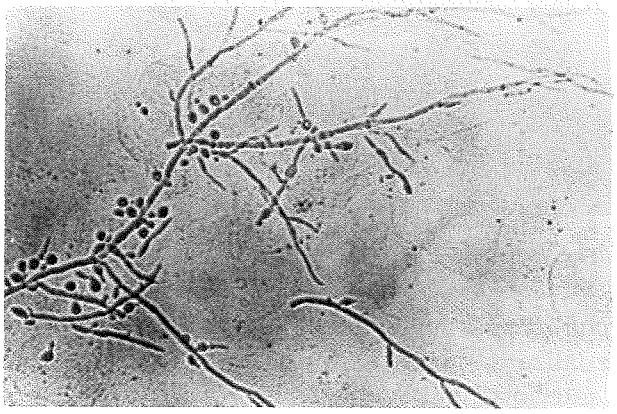

Fig. 1. *Candida albicans.*

- *Tratarea specimenelor dense, mucoase, de spută sau colecții purulente cu N-acetil-L-cisteină (NALC 0,5%)* sau *Dithiothreitol (Sputolysin):* agent mucolitic utilizat pentru digestia specimenelor de spută, preparate pentru examinare microscopică, în scopul detecției *Pneumocystis jirovecii.*

b) Colorații:

- *Preparat proaspăt între lamă și lamelă cu 20 KOH și substanță fluorescentă (Calcofluor, Blankophor):* metodă optimă de detecție a fungilor în prelevatul biologic, cu sensibilitate și specificitate foarte bune, necesită microscopie în lumină ultravioletă.
- *Preparat proaspăt între lamă și lamelă cu tuș India:* pune în evidență prezența capsulei la levurile încapsulate (*Cryptococcus* spp.) în sediment LCR sau urinar. [Fig. 2]
- *Preparat extemporaneu cu bandă adezivă, colorat cu albastru de metilen în lactofenol:* este o metodă rapidă, utilă, de tip „one step", pentru diagnosticul leziunilor în pitiriasis versicolor. Este utilizată în laborator, în special pentru identificarea culturilor de fungi filamentoși crescute pe mediile de cultură.
- *Frotiu colorat Gram:* poate pune în evidență prezența elementelor fungice de dimensiuni mari (filamente, pseudohife, artrospori, blastospori etc.), dar este insuficientă pentru descrierea celulelor levurice de dimensiuni mici (*Candida glabrata*).

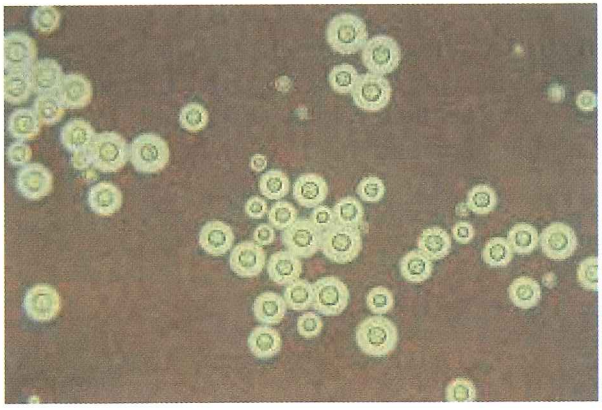

Fig. 2. *Cryptococcus* spp. – preparat proaspăt cu tuș India.

- *Frotiu colorat May-Grünwald-Giemsa:* colorație de rutină pentru vizualizarea levurilor intracelulare *(Histoplasma capsulatum)*, în interiorul macrofagelor, în măduva osoasă. Această colorație este utilizată și pentru vizualizarea trofozoiților de *Pneumocystis jirovecii* în aspiratul bronșic.
- *Colorația cu Toluidine blue O:* utilizată pentru detecția rapidă a *Pneumocystis jirovecii* în fragment biopsic de plămân, lavaj bronhoalveolar (BAL). Colorează chisturile în violet sau purpuriu, fondul rămâne albastru palid. Nu colorează trofozoiții. Alături de impregnarea argentică (Gomori), utilizarea anticorpilor monoclonali și colorația cu calcofluor, această colorație rămâne una utilă, rapidă, cu rezultate foarte bune pentru detecția *P. jirovecii* în BAL. [Fig. 3]

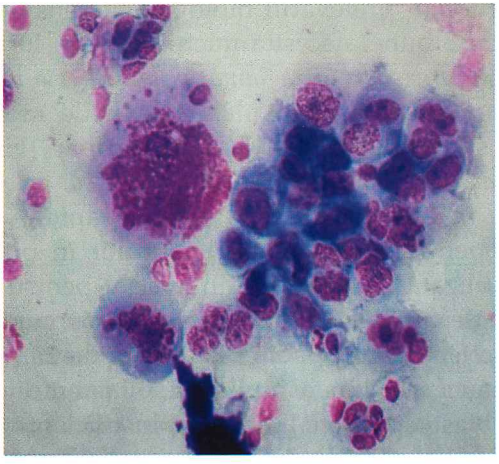

Fig. 3. *Pneumocystis jirovecii* – colorație cu albastru de toluidină.

- *Coloratia Fontana-Masson:* inițial, utilizată pentru evidențierea granulelor de melanină în celulele eucariote. Se utilizează pentru detecția fungilor dematiacei care conțin granule de melanină și pentru vizualizarea *Cryptococcus neoformans/gattii* în preparatele histologice. Celulele fungice apar brun-negre pe fond roșiatic. [Fig. 4]

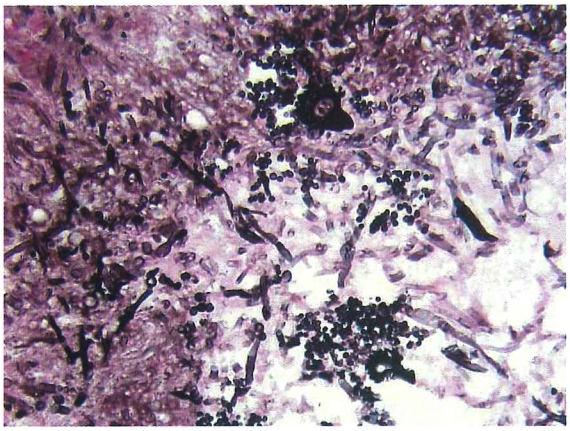

Fig. 4. *Cryptococcus* spp. – colorație Fontana-Masson.

- *Coloratia cu mucicarmin:* colorație utilă pentru diferențierea *Cryptococcus neoformans/gattii* de alți fungi cu mărime și formă asemănătoare. Mucopolizaharidele capsulare ale fungului se colorează în roșu intens, în timp ce alte elemente tisulare sau celule levurice rămân colorate în galben. Se colorează în roșu și alți fungi: *Blastomyces dermatitidis* și *Rhinosporidium seeberi*. Diagnosticul diferențial cu *C. neoformans* se bazează pe dimensiunile diferite ale celulelor levurice și intensitatea culorii capsulei acestuia din urmă.
- *Coloratia Gomori (methenamine silver stain):* este cea mai utilă metodă de evidențiere a prezenței fungilor în fragmente de țesut. Elementele fungice sunt clar conturate și colorate în negru, față de fondul colorat în verde pal sau galben.

Identificarea levurilor prin examinarea microscopică. Se descriu: prezența, forma și dimensiunile formațiunilor caracteristice: blastospori, pseudohife, filamente (hife), artrospori. Detalii privind prezența sau absența capsulei, modul de înmugurire, atașarea blastosporului la celula mamă, grosimea peretelui, prezența unor formațiuni sexuate (ascospori, basidiospori) vor fi utile pentru identificarea ulterioară.

Cultivare pe medii de cultură. Izolarea fungilor. Mediile de cultură pentru izolarea fungilor se bazează, de obicei, pe formule complexe, care urmăresc izolarea speciilor cât mai diverse de fungi, saprofiți și patogeni, inhibarea florei bacteriene de asociație, punerea în evidență a caracterelor culturale, efectuarea testării sensibilității la substanțe antifungice.

Tipuri de medii de izolare fungică și caracteristici:

- *Brain Heart Infusion Agar (BHI):* La BHI se adaugă 10% sânge de berbec: rezultă un mediu de cultură utilizat pentru izolarea tuturor speciilor de fungi, inclusiv a fungilor pretențioși, dimorfici. Se pot adăuga cloramfenicol și gentamicină, devenind mediu selectiv pentru inhibarea florei bacteriene de asociație. Această formulă nu inhibă fungii saprofiți. Pentru inhibarea acestora se adaugă cicloheximidă.
- *Mediu cu bromcresol purpur, glucoză:* mediu diferențial pentru izolarea și identificarea speciilor de *Trichophyton.*
- *Mediul Canavanine – glycine-bromtymol blue:* diferențiază *Cryptococcus neoformans* de *Cryptococcus gattii.* După 5 zile de incubare la 30°C, Cryptococcus gattii virează mediul în albastru-cobalt, în timp ce C. neoformans var. grubii (serotip A) și C. neoformans var. neoformans (serotip D) lasă mediul nemodificat, de culoare galben-verzui.
- *Medii cromogene (medii diferențiale):* foarte utile pentru identificarea rapidă a speciilor de Candida și separarea culturilor mixte în colonii izolate. Aceste medii conțin substraturi cromogene, care sunt hidrolizate de enzime specifice de specie (ex.: β-N-acetilhexozaminidaza). În plus, alte enzime, cum ar fi: β-glucozidaza sau fosfataza, permit identificarea levurilor până la nivel de specie (aspectul coloniilor și culoarea).

- *CHROMagar (BBL):* este mediu *selectiv* prin conținutul de cloramfenicol, care inhibă flora bacteriană de asociație. Poate conține fluconazol, ceea ce permite izolarea *Candidei krusei* (rezistență intrinsecă la fluconazol). Permite izolarea și a altor fungi: *Cryptococcus neoformans* și *Geotrichum* spp. Este un mediu *diferențial:* prin conținutul în substanțe cromogene, permite identificarea prezumptivă a diverselor specii de *Candida,* pe baza pattern-urilor de culoare indicate de producător.
- *Chromid Candida agar (CAN2/bioMerieux):* diferențiază cultura mixtă și indică necesitatea de identificare ulterioară a altor specii de levuri.
- *Chromogenic Candida Agar (OXOID).* [Fig. 5]

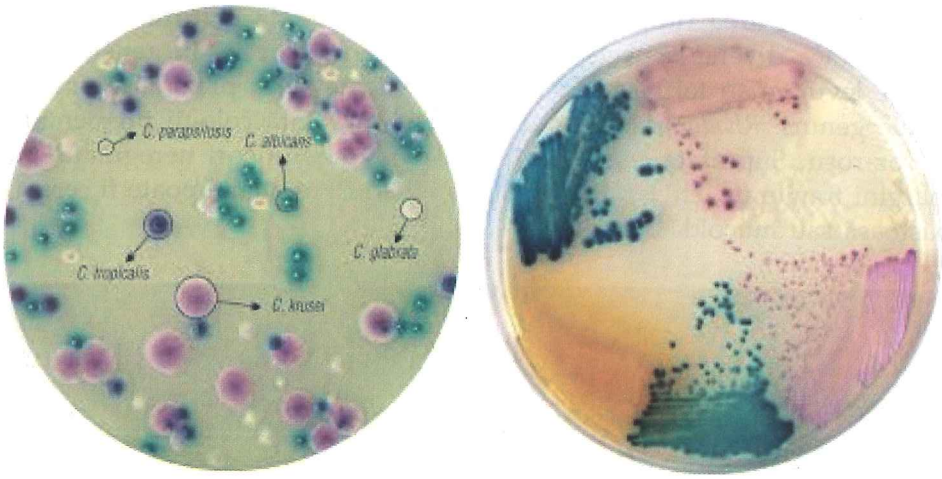

Fig. 5. *HiCrome™ Candida Differential Agar.*

– Medii de izolare, diferențiale:

- *Christensen urea agar:* conține uree 2% și roșu fenol ca indicator de culoare. Permite izolarea fungilor producători de uree: *Cryptococcus, Trichosporon, Rhodotorula*. Hidroliza ureei permite separarea speciilor de dermatofiți: *T. rubrum* de *T. metagrophytes.*
- *Cornmeal agar 1% dextroză:* izolarea și diferențierea *Trichophyton rubrum* de *T. metagrophytes.*
- *Cornmeal agar Tween 80:* izolarea și diferențierea speciilor de *Candida* pe baza caracterelor culturale și morfologice.
- *Czapek-Dox Agar:* mediu pentru izolarea și diferențierea speciilor de *Aspergillus.*
- *Dermatophyte test medium (DTM):* mediu pentru selectarea și diferențierea dermatofiților *(Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton),* din specimene keratinoase (păr, piele, unghii). Conținutul în cicloheximidă inhibă fungii saprofiți, iar cloramfenicolul și gentamicina inhibă bacteriile Gram pozitive/negative. Mediul de culoare galbenă virează în roșu dacă se izolează dermatofiți.
- *Sabouraud dextroză agar:* este o formulă de Sabouraud pentru izolarea *dermatofiților.* Mediul conține enzime pancreatice pentru digestia cazeinei, proteinelor din țesut animal, dextrozei, la un pH acid: 5,6. În plus, conține cloramfenicol, gentamicină, ciprofloxacin, penicilină, cicloheximidă, care inhibă bacteriiile Gram negative și Gram pozitive, precum și fungii saprofiți.

Fungii de interes medical se dezvoltă pe mediile de cultură, în 24-72 de ore de incubare, la 30-37°C, în funcție de tipul prelevatului biologic.

Identificarea fungilor pe baza caracterelor de cultură. Coloniile pot îmbrăca diverse aspecte în funcție de gen și specie. În general, coloniile levurice au formă rotundă, sunt bombate și nu prezintă pigment. Unele genuri: *Rhodotorula, Sporobolomyces* – prezintă colonii pigmentate în roz-roșu. Suprafața coloniilor poate fi netedă, uneori neregulată, cu margini franjurate, cu aspect umed sau uscat. Consistența poate fi cerată, păstoasă sau mucoidă. [Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8]

Fig. 6. *Candida* spp.

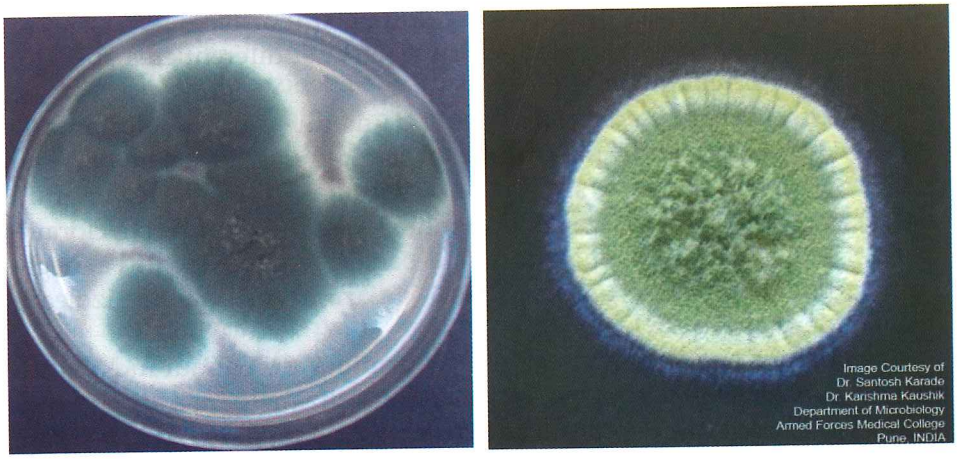

Fig. 7. *Aspergillus fumigatus. Aspergillus flavus.*

Fig. 8. *Aspergillus niger.*

Identificare biochimică. Este o etapă importantă pentru identificarea levurilor de interes medical. Nu întotdeauna testele biochimice sunt suficiente pentru încadrarea taxonomică și este necesară completarea testelor de identificare cu metode de biologie moleculară (secvențiere de acizi nucleici).

Profilul biochimic cuprinde o multitudine de teste, cele mai importante fiind:

- *Fermentarea zaharurilor:* glucoza, galactoza, maltoza, sucroza, rafinoza, trehaloza, xiloza. Aceste teste sunt utile pentru diferențierea speciilor de *Candida*. Levurile din genurile *Cryptococcus, Rhodotorula* sunt nefermentative.
- *Capacitatea de asimilare a surselor de carbon*: abilitatea levurilor de a crește pe diverse medii la care s-au adaugat substanțe chimice cu rol de unică sursă de carbon (hexoze, pentoze, dizaharide, alcooli, acizi organici etc.) poartă numele de auxanogramă.
- *Capacitatea de asimilare a surselor de azot:* nitrații, etilamina, L-lizina, cadaverina, nitriții, creatina, creatinina. Testul asimilării nitratului de sodiu este important pentru diferențierea levurilor ce aparțin genurilor *Cryptococcus* și *Rhodotorula*.
- *Producerea de urează:* pune în evidență speciile producătoare de uree. Se folosește mediul lichid Christensen, care conține uree și indicator de culoare roșu-fenol. În urma scindării ureei de către uree, crește pH-ul datorită producerii de amoniac, cu virarea culorii mediului în roșu. Testul este pozitiv pentru genurile: *Cryptococcus, Rhodotorula, Trichosporon,* și negativ pentru: *Candida, Geotrichum, Blastoschizomyces.*

- *Producerea de fenoloxidază:* producerea acestei enzime de către anumite specii de levuri se pune în evidență prin cultivarea levurilor pe medii de cultură bogate în polifenoli de tip acid cafeic. Permite identificarea *Cryptococcus neoformans* pe baza virării culorii mediului: sub acțiunea fenoloxidazei, care catalizează oxidarea polifenolilor și transformarea lor în pigment melanic, apare o brunificare a mediului în 24 de ore de incubare la 30°C.
- *Kituri multitest, comerciale, cu citire automată, pe baza unui soft ce conține o bază de date taxonomice:* ID32C (miniAPI/bioMerieux), Auxacolor2 (Bio-Rad), RapIDYeastPlus (Remel), VITEK2C. [Fig. 9]
- *Teste rapide:* testul de filamentare (*C. albicans* în 2-3 ore), latex-aglutinarea pentru *Candida dubliniensis*, testul de asimilare a trehalozei pentru *Candida glabrata*.

api Candida V2.0	GLU	GAL	SAC	TRE	RAF	βMAL	αAMY	βXYL	βGUR	URE	βNAG	βGAL
Candida albicans	100	100	100	90	3	3	90	0	0	0	99	0
Candida famata	100	70	96	93	1	1	0	1	0	0	0	5
Candida glabrata	100	1	0	100	1	0	0	0	0	0	0	0
Candida guilliermondii **	100	100	100	35	99	93	0	99	0	0	0	0
Candida kefyr	100	100	100	3	100	0	0	88	0	0	0	100
Candida krusei *	100	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Candida lusitaniae	100	100	100	98	0	99	0	99	0	0	0	0
Candida parapsilosis	100	99	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candida tropicalis	100	100	100	100	0	94	99	1	0	0	1	0
Cryptococcus neoformans 1	100	82	96	9	97	50	35	1	99	100	10	0
Cryptococcus neoformans 2	100	99	47	1	1	1	5	1	98	100	52	0
Geotrichum spp ***	100	100	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
Saccharomyces cerevisiae	100	96	100	66	98	0	1	0	0	0	0	0
Trichosporon spp 1	99	99	99	15	80	99	95	1	70	99	99	80
Trichosporon spp 2	85	50	1	1	1	99	75	1	9	80	99	20

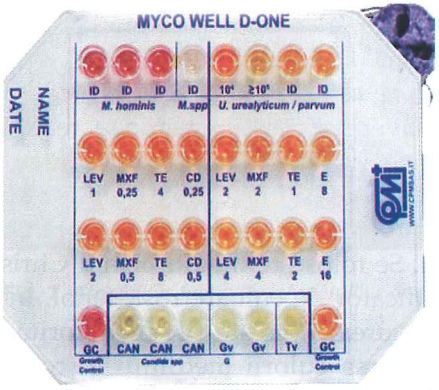

Fig. 9. Kit multitest pentru identificarea Candidei albicans în sistemul API Candida.

Detecție de anticorpi. Poate fi o metodă utilă de diagnostic imunologic, în special la pacienții imunocompetenți. Are valoare limitată pentru pacienții imunocompromiși. Sunt utilizate câteva tehnici de detecție a anticorpilor: imunodifuzia (ID), contraimunelectroforeza (CIE), ELISA, reacția de fixare a complementului (RFC), fluorescența cuplată cu test imunoenzimatic (FEIA). Testele vizează detecția de anticorpi IgG anti-antigene structurale specifice, pentru reprezentanți ai genurilor: *Aspergillus* spp., *Blastomyces* spp., *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma capsulatum.*

- *Candida* spp. poate fi comensală și colonizează diverse situsuri anatomice; detecția Ac specifici ar putea fi greu de interpretat. Un nivel scăzut de anticorpi s-ar putea detecta în absența unei infecții cu Candida spp. Antigenul specific față de care se formează anticorpi este *mananul,* component al peretelui celular. Sensibilitatea este redusă (62%) și specificitatea <53% nu recomandă testul decât în asociere cu detecția de antigen manan în sânge.
- *Anticorpii de tip IgG, IgM, IgA anti-glucuronoxilmanan* (antigen polizaharidic capsular) sunt detectați la pacienții cu infecții determinate de *Cryptococcus* spp. Utilitatea în diagnostic este limitată, deoarece antigenul capsular poate inhiba producția de anticorpi.
- *Anticorpii anti-Aspergillus* pot fi detectați la majoritatea indivizilor sănătoși, datorită expunerii la sporii existenți în aer. Rolul lor în diagnosticul aspergilozei la pacienții imunocompromiși este minim. Tehnica de detecție a Ac este FEIA: pune în evidență Ac tip IgG în aspergiloza bronhopulmonară alergică, aspergilom și aspergiloza cavitară cronică. Un nivel de Ac <5 U/ml este negativ, >10 U/ml este pozitiv.

Detecție de antigene fungice în sânge:

- *Aspergillus* spp.: antigenul specific utilizat ca marker de diagnostic în aspergiloza invazivă este *galactomananul (GM)* – component al peretelui celular. Este detectabil în ser, lavaj bronhoalveolar, urină. Tehnica este tip ELISA, utilizând kituri cu godeuri ce conțin anticorpi monoclonali anti-GM. Rezultatele testelor efectuate la pacienți cu hemopatii maligne, transplant de măduvă au sensibilitate și specificitate superioare pacienților care au suferit un transplant de organ solid. Rezultate fals pozitive se întâlnesc la pacienți care au primit medicație antibiotică cu piperacilină/tazobactam, amoxicilină/acid clavulanic, PlasmaLyte, anumite alimente (paste, vegetale, lapte). Cross-reactivitate se întâlnește față de alte specii de fungi: *Peni-*

cillium, Alternaria, Rhodotorula, Paecilomyces, Criptococcus, Histoplasma etc.

S-a propus un alt kit de diagnostic, ce utilizează tot anticorpi monoclonali, dar față de un antigen glicoproteic extracelular (epitopul fiind reprezentat de o proteină), produs de *Aspergillus fumigatus*. Antigenul este produs exclusiv de hifele în creștere: interpretarea reacțiilor de falsă pozitivitate și de de cross-reactivitate cu spori de alte specii de Aspergillus sunt excluse.

- *Candida* spp.: ca specie comensală care colonizează frecvent organismul uman, un test ELISA de detecție a antigenului specific (manan) nu aduce beneficii în diagnostic. În cazul infecțiilor produse de specii din genul Candida se recomandă efectuarea simultană a detecției de antigen și de anticorpi anti-manan.
- *Cryptococcus* spp.: detecția de antigen polizaharidic capsular – *glucuronoxilmanan*, în serul și fluidele organismului, face parte din diagnosticul complet al infecției cu Cryptococcus. Prezintă diferențe structurale pentru specii diferite și serotipuri diferite. Tehnici precum ELISA și Latex-aglutinare detectează antigenul criptococic în prelevate ca: ser, LCR, BAL, urină. Urmărirea în dinamică a titrului de Ag poate estima prognosticul pacientului.

Reacții fals pozitive se întâlnesc în contaminări ale produsului biologic cu: dezinfectant, săpun, agar, asocieri bacteriene; în boli autoimune (lupus eritematos sistemic); infecții cu *Geotrichum beigelii*. Reacții fals negative apar când antigenul se găsește la un titru foarte mic sau foarte ridicat.

Detecție de 1,3-β-D-glucan. Este un polizaharid prezent în peretele celular al mai multor specii de fungi: *Aspergillus, Candida, Fusarium, Cryptoccocus, Blastomyces* etc. Este detectat în sângele pacienților cu infecții fungice sistemice. Testul are sensibilitate bună în candidiazele sistemice, în timp ce la pacienții cu hemopatii maligne sau transplant de celule stem sensibilitatea este redusă. Reacții fals pozitive apar la pacienții care au primit i.v. imunglobuline sau albumină, au făcut hemodializă cu membrane celulozice, au bacteriemii sau au primit tratament antibiotic.

Spectrometrie de masă (MALDI-TOF). Metoda este folosită intens pentru identificarea levurilor și fungilor izolați pe medii solide. Este de dorit să se pună la punct tehnica de identificare direct în prelevat biologic. Studii recente au pus la punct protocolul de diagnostic al fungilor în flacoane pozitivate de hemocultură. Identificarea corectă s-a obținut în proporție de 95,9% pentru *Candida albicans* și de 86,5% pentru specii non-albicans, comparativ cu metodele standard.

Detecție de acizi nucleici. Tehnicile moleculare, bazate pe amplificare-detecție de acizi nucleici, au fost utilizate de la începutul anului 1990. Aceste metode de detecție a fragmentului de ADN specific, direct în produsul patologic, în scopul identificării agentului etiologic au prezentat următoarele avantaje: detecția microorganismelor aflate în număr mic în prelevat, specii de fungi necultivabile, reducerea riscurilor de contaminare încrucișată, automatizare, reducerea timpului de obținere a rezultatelor și detecția genelor de rezistență direct în prelevat. Real time PCR se utilizează pentru diagnosticul infecțiilor sistemice cu specii din genurile *Candida, Aspergillus, Pneumocystis.*

BIBLIOGRAFIE

1. Tratat de microbiologie clinică, ed. 3. În Buiuc D., Neguț M. (eds.). Edit. Medicală, 2009.
2. Coman I., Mareș M., Micologie medicală aplicată, 2000.
3. Forbes A. Betty, Sahm D.S., Weissfeld S. Alice, Laboratory methods in basic mycology. In Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. 2007, p. 629-716.
4. Sutton A. Deanna, Specimen Collection, Transport and Processing: Mycology. In Murray P.R., Pfaller M.A., Yolken R.H., Baron Ellen Jo, Iorgensen J.H. (eds.), Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. 2007, p. 1728-1737.
5. Howell A. Susan, Hazen K.C., Brandt E. Mary, Candida, Cryptococcus, and Other Yeasts of Medical Importance. In Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. 2015, p. 1984-12029.
6. Koneman's, Mycology. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. 2006;21:1153-1247.

DIAGNOSTICUL PARAZITOLOGIC DE LABORATOR

Andreea Toderan

DIAGNOSTICUL PARAZITOZELOR INTESTINALE

- Paraziți ce pot fi identificați la nivelul tractului intestinal:
  1. *Balantidium coli*
  2. *Blastocystis hominis*
  3. *Chilomastix mesnili*

4. *Dientamoeba fragilis*
5. *Entamoeba histolytica*
6. *Entamoeba specii nepatogene (Entamoeba coli/dispar/hartmanni)*
7. *Endolimax nana*
8. *Giardia lamblia*
9. *Iodamoeba butschlii*
10. *Trichomonas hominis*
11. *Cryptosporidium* spp. *(C. parvum, C. hominis)*
12. *Cyclospora cayetanensis*
13. *Isospora belli*
14. *Microsporidii*
15. *Diphyllobothrium latum*
16. *Hymenolepis nana*
17. *Hymenolepis diminuta*
18. *Taenia saginata*
19. *Taenia solium*
20. *Ascaris lumbricoides*
21. *Ancylostoma/Necator*
22. *Clonorchis sinensis*
23. *Enterobius vermicularis*
24. *Fasciola hepatica*
25. *Opisthorchis felineus*
26. *Schistosoma* spp.
27. *Strongyloides stercoralis*
28. *Trichuris trichiura.*

În funcție de patogenitatea lor, paraziții intestinali pot fi clasificați astfel:

– Patogeni: *Entamoeba histolytica, Enterobius vermicularis, Giardia lamblia, Balantidium coli, Dientamoeba fragilis, Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana, Hymenolepis diminuta, Taenia saginata, Taenia solium, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma/Necator, Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica, Opisthorchis felineus, Schistosoma mansoni, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis.*

– Nepatogeni: *Entamoeba coli/dispar/hartmanni, Chilomastix mesnili, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii, Trichomonas hominis.*

– Oportuniști: *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, microsporidii.*

– Cu patogenitate controversată: *Blastocystis hominis* – se consideră ca agent etiologic doar atunci când au fost excluse alte cauze ce pot determina simptomatologia (ex.: scaune apoase, dureri abdominale, flatulență etc.).

- **Metode de diagnostic:**
  1. ***Diagnostic morfologic:***
     a. *Examenul coproparazitologic clasic,* care constă în
     i. Examenul macroscopic:
     - Consistența materiilor fecale trebuie menționată: apoase, moi, neformate, formate sau tari. În funcție de consistență, ne putem orienta asupra stadiilor evolutive parazitare ce ar putea fi identificate și există indicație despre intervalul de timp de la emitere în care proba trebuie examinată. Materiile fecale trebuie examinate astfel:
       - *cele lichide în 30 min de la emitere;*
       - cele moi sau neformate în 60 min;
       - cele formate în aceeași zi sau în maxim 24 de ore, deoarece:
         - formele vegetative parazitare se găsesc cel mai frecvent în scaunele apoase și moi, trofozoiții își pierd motilitatea și se dezintegrează rapid la temperatura camerei;
         - formele chistice se găsesc în scaunele moi și, mai frecvent, în cele formate și nu își modifică morfologia la temperatura camerei în 24 de ore;
         - oochisturile, sporii microsporidiilor, larvele și ouăle de helminți pot fi găsite în oricare tip de scaun.
     - Evidențierea unor paraziți întregi – *Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides,* sau de fragmente parazitare – proglote de cestode, eventual chiar scolexul lor.
     - Prezența sângelui cu mucus în scaune apoase sau moi, mici cantitativ, orientează spre diagnosticul de *Entamoeba histolytica.*

     ii. Examenul microscopic direct lamă-lamelă cu ser fiziologic și soluție Lugol: este folosit pentru identificarea celor mai mulți paraziți intestinali în stadii evolutive variate (trofozoiți, chisturi, larve și ouă). Permite un diagnostic rapid în infecțiile parazitare masive. Această tehnică este utilă pentru diagnosticul paraziților care se pot pierde prin folosirea unei tehnici de concentrare – ex.: *Blastocystis hominis.*

     iii. Examenul microscopic al sedimentului rezultat printr-o tehnică de concentrare (ex.: cu formol-acetat de etil): concentrarea materiilor fecale a devenit o procedură de rutină în cadrul unui examen coproparazitologic

complet, întrucât permite detecția unui număr mic de organisme parazitare care pot fi omise doar prin examinarea preparatelor proaspete.

Tehnica de concentrare cu formol-acetat de etil este ușor de făcut, permite recuperarea unui spectru larg de paraziți, este puțin susceptibilă la apariția erorilor tehnice.

b. *Metode speciale:*

i. Amprenta anală – metodă de elecție pentru evidențierea ouălor și/sau a adulților femele de *Enterobius vermicularis.*

ii. Frotiul Ziehl-Neelsen modificat, pentru evidențierea oochisturilor de *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis* și *Isospora belli.*

iii. Frotiul tricrom Wheatley – metodă rapidă, simplă pentru colorarea protozoarelor intestinale.

iv. Frotiul tricrom modificat (Weber-Green) pentru microsporidii.

v. Coprocultura pe cărbune: larve de *Strongyloides stercoralis, Ankylostoma duodenalis/Necator americanus.*

2. *Diagnostic imunologic:*

Detecția de antigene parazitare în materii fecale pentru *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica* și *Giardia lamblia:*

a. *Teste rapide imunocromatografice,* calitative – sunt disponibile kituri de detecție pentru fiecare parazit în parte sau kituri care detectează simultan *Cryptosporidium* + *Giardia* sau *Cryptosporidium* + *Giardia* + *Entamoeba histolytica.*

Sunt ușor de utilizat comparativ cu microscopia, care necesită personal calificat și cu experiență; sunt metode rapide (rezultat în 10-15 min). Necesită doar materii fecale proaspete, nefixate.

Numărul de teste rapide ce trebuie efectuate pentru detecția coproantigenelor de:

- *Cryptosporidium*: este suficientă o testare a unui scaun apos pentru diagnostic,
- *Entamoeba histolytica*: 1-3 testări,
- *Giardia lamblia*: 2 testări din recoltări diferite, datorită excreției intermitente a paraziților în scaun.

b. *Teste ELISA* – metoda este superioară microscopiei optice, având o sensibilitate și specificitate de 90-100% în funcție de kitul utilizat. Pot fi testate și probe fixate, nu doar materii fecale proaspete.

3. Diagnostic molecular (PCR):

Este util mai ales pentru situațiile în care identificarea morfologică este dificil de efectuat (ex.: diferențierea *Entamoeba histolytica* de speciile nepatogene de *Entamoeba* nu se poate face prin examinare microscopică). Există kituri pentru detecția specifică sau simultană (multiplex PCR) a *Entamoeba histolytica, Cryptosporidium* spp., *Giardia lamblia* și *Dientamoeba fragilis.*

- **Prelevatele recoltate** în vederea diagnosticării parazitozelor intestinale sunt:

1. Materii fecale proaspete sau fixate

Un examen coproparazitologic obișnuit trebuie efectuat, de preferat, înainte de instituirea terapiei antiparazitare. Un rezultat negativ al unei singure probe nu exclude infecția parazitară, datorită excreției intermitente a paraziților în materiile fecale. De aceea, este necesară prelevarea a 3 probe într-un interval de 10 zile, recoltate în zile consecutive sau la 2-4 zile interval, datorită excreției intermitente a elementelor parazitare. Chiar dacă pacientul are mai multe scaune/zi, se recoltează doar o probă în ziua respectivă.

În cazul suspiciunii de amoebiază intestinală sunt recomandate 3 până la 6 probe, iar în cazul schistosomiazelor intestinale 3 până la 10 probe recoltate într-un interval de 10-14 zile.

Prelevarea probelor trebuie să se facă astfel:

- cât mai aproape de debutul bolii;
- înaintea instituirii tratamentului antiparazitar și antibiotic (ex.: tetraciclina), care modifică flora tractului gastrointestinal, sau la minim 2 săptămâni după terminarea tratamentului;
- înainte de administrarea bariului pentru examene radiologice sau la 2 săptămâni după administrare (protozoarele intestinale nu se pot detecta în scaun 5-10 zile după bariu);
- alte substanțe care interferă cu detecția protozoarelor intestinale și nu trebuie administrate minim 3 zile înainte: ulei mineral, bismut, agenți antimalarici, preparate antidiareice nonabsorbabile, cărbune medicinal, substanțe grase (laxative și supozitoare);
- prelevare din scaun emis spontan, din 3 porțiuni diferite ale bolului fecal (1 din suprafață, restul din interior) +/- porțiuni reprezentative pentru diagnostic: mucus, porțiuni lichide, scaun neformat; se evită contaminarea cu urină (care distruge formele vegetative) sau apă (care poate conține organisme parazitare libere ce pot fi confundate cu paraziți implicați în patologia umană);
- când este necesară examinarea sau protocolul cere materii fecale proaspete (ex.: testele rapide de detecție a coproantigenelor),

se folosesc recipiente de plastic etichetate, transparente, curate, uscate, cu capac strâns prin înșurubare, prevăzut cu lopățică/linguriță recoltoare – minim 10 linguriițe până la maxim 1/4 din recipient;
- dacă transportul probei la laborator nu se poate face imediat, se poate recolta în recipiente care conțin formol 5-10%, alți fixatori sau în minisisteme de recoltare, fixare, transport și filtrare a paraziților – se recoltează o linguriță recoltoare (a nu se depăși capacitatea recipientului; atenție a nu se deșuruba capacul inferior!), se păstrează apoi la temperatura camerei;
- cantitatea de materii fecale care trebuie recoltată pentru:
  - examen coproparazitologic normal, frotiuri, teste rapide: minim 1 g (optim 1/4-1/3 din recipient);
  - coprocultură pe cărbune: 20-40 g.

Transportul probelor: probele biologice se primesc în laborator doar însoțite de buletinul tip „cerere de analize" ***parafat și semnat de medicul trimițător.*** Buletinul tip „cerere de analize" trebuie să conțină:

– date de identificare unică a pacientului: nume, prenume, sex, vârstă, CNP, adresă, număr de telefon;

– date clinice despre pacient care să orienteze spre alegerea metodelor de laborator utile diagnosticului: diagnostic/suspiciune, număr eozinofile (valoare absolută), dacă este cazul, țara în care a călătorit, perioada călătoriei, chimioprofilaxia antimalarică, tratamentul medicamentos urmat etc.;

– analizele solicitate;

– ***data și ora reală a recoltării probei!***

Probele recoltate de la pacienți la laborator sunt transportate în genți de transport/cutii de plastic etanșe, care se pot curăța și dezinfecta ușor, separate în funcție de tipul de probă.

Transportul la laborator a *coprorecoltoarelor fără mediu de fixare a paraziților,* însoțite de buletine de analiză, pe care sunt precizate date despre pacient, se face astfel:

– pentru scaune apoase, lichide care trebuie examinate în 30 min de la emitere; pentru coprocultura pe cărbune, indiferent de consistența materiilor fecale: 15 min;

– pentru scaune moi sau neformate care trebuie examinate într-o oră de la emitere: 30 min;

– pentru scaune formate: maxim 24 de ore (se pot păstra la frigider până se duc la laborator).

Criterii de respingere a probelor de materii fecale: recipient neetichetat; recipient murdar, spart; dacă sunt semne de contaminare cu urină sau urme de bariu; coprorecoltor cu mediu Cary-Blair; mai multe probe

recoltate în aceeași zi; dacă se știe că pacientul a luat antidiareice nonabsorbabile, laxative sau antibiotice în ultima săptămână.

Examenul coproparazitologic de control după terapia antiparazitară:

– recoltarea a 3 probe într-un interval de 10 zile;

– la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului pentru infecțiile cu protozoare;

– la 5-6 săptămâni și la 1 an după terminarea tratamentului pentru infecțiile cu *Taenia* spp., dacă nu reapar proglote eliminate în scaun.

2. **Lichid/aspirat duodenal.**

3. **Probe recoltate prin sigmoidoscopie.**

4. **Fragmente parazitare sau paraziți adulți** – se pun în soluție salină sau alcool 70%.

5. **Amprenta anală** – se recoltează 4-6 probe în zile consecutive, dimineața ***înainte*** de efectuarea toaletei locale, micțiune sau defecație!!! Aproximativ 50% din cazuri sunt diagnosticate prin recoltarea unei singure amprente anale; de aceea, este necesară repetarea examinării în vederea diagnosticării tuturor pacienților.

Se dezlipește banda adezivă de pe lamă și cu ***mănuși în mâini*** – **OXIUROZA ESTE O BOALĂ CONTAGIOASĂ,** se desfac fesele pacientului și se presează ușor banda adezivă pe pliurile anale, pe mai multe direcții pentru a acoperi întreaga suprafață perianală. Se relipește banda adezivă pe lamă și se presează pentru îndepărtarea bulelor de aer. Lama etichetată se pune în plic și se transportă la laborator în vederea examinării microscopice.

Amprentele anale de control: se recoltează 4-6 zile consecutiv la o săptămână după terminarea tratamentului și la o lună.

- **Raportarea rezultatelor** examenului coproparazitologic:
  - Un rezultat negativ al unei singure probe nu exclude infecția parazitară, datorită excreției intermitente a paraziților în materiile fecale.
  - Se pot identifica trofozoiți și/sau chisturi de protozoare, larve și ouă de helminți.
  - Buletinul de rezultate va fi completat sub forma: „absente elemente parazitare" sau „specia parazitară și forma evolutivă prezente".
  - Toate speciile parazitare sunt raportate, indiferent de cantitatea și de patogenitatea lor – sunt menționate în paranteză dacă sunt specii nepatogene, prezența lor fiind indicator de contaminare oral-fecală.

Excepție: singurul care se cuantifică dintre protozoare – *Blastocystis hominis* – iar dintre helminți – *Trichuris trichiura.*

Exemple de rezultate:
– *Giardia lamblia* trofozoiți prezenți.
– *Entamoeba coli* chisturi prezente (nonpatogene).
– *Trichuris trichiura* rare/moderat frecvente/frecvente ouă prezente.
– *Strongyloides stercoralis* larve prezente.

Se menționează și se cuantifică prezența cristalelor Charcot-Leyden, PMN, hematii.

DIAGNOSTICUL PARAZITOZELOR TRANSMISE PE CALE SANGUINĂ

- **Paraziți transmiși pe cale sanguină:**
  - Hematii:
    - *Plasmodium* spp.;
    - *Babesia* spp.
  - Leucocite:
    - *Leishmania donovani* complex.
  - Plasmă/sânge total:
    - *Microfilarii;*
    - *Trypanosoma* spp.
  - Măduva osoasă:
    - *Leishmania donovani* complex;
    - *Plasmodium* spp.
    - *Trypanosoma cruzi*

- **Metode de diagnostic:**
  1. ***Diagnostic morfologic:*** evidențierea paraziților prin coloratia Giemsa:
     - ***a.*** *Examenul parazitologic din sânge*: frotiul de sânge periferic și picătura groasă rămân „gold standard" pentru diagnosticul malariei și babesiozei.
       Frotiul de sânge periferic:
       - este util pentru identificarea și diferențierea speciilor parazitare, mai ales de *Plasmodium;*
       - este păstrată morfologia eritrocitară (mărime, formă, granulații);
       - se poate calcula procentual parazitemia (număr de hematii parazitate raportat la 1 000 de hematii), importantă pentru monitorizarea evoluției sub tratament;
       - este mai puțin sensibil în parazitemiile mici decât picătura groasă.

Picătura groasă este o metodă de concentrare.

MALARIA ESTE UNA DIN PUȚINELE URGENȚE PARAZITARE, și de aceea:

- *La orice pacient febril cu istoric de călătorie recentă (ultimul an) în zonă endemică de malarie trebuie ridicată* ***SUSPICIUNEA DE MALARIE.***
- *Cu toate că timpul optim de recoltare este între frisoane, când în circulație sunt eliberate mai multe stadii evolutive necesare identificării speciei,* ***FROTIURILE DE SÂNGE TREBUIE RECOLTATE IMEDIAT CE SE RIDICĂ SUSPICIUNEA DE MALARIE,*** *de preferat înainte de instituirea terapiei.*
- *Solicitările de frotiu de sânge periferic și picătură groasă reprezintă o prioritate la recepția în laborator. Timpul de eliberare a rezultatelor este de 1-2 ore pentru frotiuri, maxim a doua zi pentru picăturile groase.*

PENTRU EXCLUDEREA MALARIEI, *se recoltează la fiecare 6-8 ore timp de* ***3 ZILE CONSECUTIV,*** *câte 2 lame de frotiuri de sânge periferic și câte 2 lame de picături groase.*

MALARIE CONFIRMATĂ – monitorizarea tratamentului se poate face astfel (sau în funcție de protocolul local):

- se recoltează la internare;
- la fiecare puseu febril;
- dacă nu mai face febră, în fiecare dimineață până se obțin 3 zile consecutive fără parazitemie decelabilă microscopic;
- la o lună după terminarea tratamentului antimalaric.

Babesia spp: se poate recolta în orice moment al zilei – frotiu și picătură groasă, leucoconcentrat.

Trypanosoma cruzi: tripomastigoții se găsesc în sânge în faza acută a bolii (prima lună a infecției) și în perioadele febrile:

- o frotiuri și picături groase;
- o leucoconcentrat;
- o triplă centrifugare.

Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense: în perioada acută a bolii – sânge; după câteva luni până la 1 an – LCR, aspirat ganglionar.

Filarioze: frotiuri și picături groase, leucoconcentrat, concentrare Knott:

- o specii diurne *(Loa loa):* orele 10:00-14:00;
- o specii nocturne *(Wuchereria bancrofti, Brugia malayi):* orele 22:00-02:00;
- o specii aperiodice: *Mansonella, Onchocerca.*

Trebuie ținut cont de diferența de fus orar dacă pacientul s-a întors de curând din zona endemică și nu s-a acomodat. În ceea ce privește *leishmanioza viscerală,* pentru diagnostic nu se recomandă recoltarea frotiurilor de sânge periferic și a picăturilor groase.

Raportarea rezultatelor:

- Se menționează denumirea parazitului și stadiul evolutiv, fără a se folosi abrevieri.
  Exemple:
  - *Plasmodium falciparum* inele +/– gametociți;
  - *Plasmodium vivax* inele, trofozoiți, schizonți și gametociți;
  - *Loa loa* microfilarii;
  - *Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense* tripomastigoți;
  - *Trypanosoma cruzi* tripomastigoți;
  - *Leishmania donovani* complex amastigoți.
- Trebuie diferențat între *Plasmodium vivax* și *ovale.*

b. *Examenul parazitologic din sânge după tehnici de îmbogățire:*

i. Leucoconcentrat: sânge venos recoltat în vacutainer cu EDTA. Examinarea leucoconcentratului ușurează detecția și identificarea speciilor de *Plasmodium, Babesia, Trypanosoma, microfilarii* și *Leishmania.* Folosește un volum mai mare de sânge decât frotiurile preparate din sânge total. Este mai sensibilă decât picătura groasă.

ii. Tripla centrifugare pentru *Trypanosoma:* sânge venos recoltat în vacutainer cu EDTA sau cu citrat de sodiu. Centrifugarea fracționată este o metodă eficientă de concentrare a tripomastigoților într-un volum relativ mare de probă. Utilă în cazurile cu parazitemie scăzută.

iii. Concentrarea Knott este folosită pentru recuperarea unui număr mic de microfilarii din sânge venos recoltat în vacutainer cu citrat de sodiu. Se lizează hematiile cu o soluție și microfilariile se concentrează prin centrifugare în supernatant. Dezavantajul este că microfilariile mor și își pierd motilitatea.

c. *Examenul parazitologic al măduvei osoase:* evidențierea amastigoților de *Leishmania donovani* complex (*L. donovani donovani* sau *L. donovani infantum)* prin examinarea microscopică a frotiului de aspirat medular, colorat Giemsa sau May-Grünwald-Giemsa.

2. ***Diagnostic imunologic*** – detecția de antigene parazitare în sânge:

   a. Pentru *malarie* există teste rapide imunocromatografice ce detectează calitativ prezența următoarelor antigene:
   - HRP-II (proteina II, bogată în histidină, specifică P. falciparum);
   - pLDH (lactat dehidrogenaza parazitară, antigen comun celor 4 specii de Plasmodium);
   - aldolaza specifică P. falciparum și aldolaza specifică P. vivax.

   Testele rapide disponibile pentru diagnosticul malariei pot pune în evidență doar un antigen specific – fie P. falciparum, fie P. vivax, sau simultan 2 antigene – P. falciparum + P. vivax sau P. falciparum + alte specii.

   Testul combo este conceput pentru screening-ul primar din sânge uman pentru *P. falciparum* (HRP-II) și pLDH *(P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax).* După adăugarea soluției tampon, proba de sânge difuzează de-a lungul membranei și conjugatele de aur coloidal – anticorpi monoclonali anti-*P. falciparum* (HRP-II specifici) și anticorpi monoclonali anti-Pan (pLDH specifici) se leagă de HRP-II/pLDH din proba lizată. Rezultatele se citesc la 15 minute.

   Este o metodă rapidă și ușoară de diagnostic, însă nu exclude posibilitatea unui rezultat fals negativ sau fals pozitiv. De aceea, rezultatul trebuie corelat întotdeauna cu tabloul clinic.

   Testul poate rămâne pozitiv până la 2-4 săptămâni după terminarea tratamentului și a clearance-ului parazitar. Factorul reumatoid poate interacționa cu testul (fals pozitiv).

   În cazul *Plasmodium falciparum,* sensibilitatea este peste 90% și specificitatea 99-100%. În cazul celorlalte 3 specii, sensibilitatea este între 40-70%.

   Un rezultat negativ nu exclude posibilitatea infecției parazitare pentru care se efectuează testul. Rezultatul testului trebuie corelat cu tabloul clinic și, dacă simptomatologia persistă, se recomandă completarea diagnosticului printr-o altă metodă.

   Testele rapide pozitive trebuie confirmate prin examinarea microscopică a frotiurilor și picăturilor groase, colorate Giemsa, pentru a determina ce specie de *Plasmodium* este responsabilă și care este nivelul parazitemiei.

b. Teste rapide pentru detecția antigenelor circulante de *Wuchereria bancrofti* din sânge.

3. ***Diagnostic molecular (metode PCR):***
   - Metodă de detecție a ADN-ului parazitar direct din prelevat, cu sensibilitate și specificitate înalte.
   - Este util pentru cazurile de malarie în care nivelul parazitemiei este sub limita de detecție microscopică (pacientul a primit chimioprofilaxie corectă sau incompletă; când pacientul și-a autoadministrat medicația înainte de prezentarea la medic); pentru diagnosticarea infecțiilor mixte; pentru diferențierea *Plasmodium vivax* de *P. ovale.*
   - Pentru diagnosticul leishmaniozei viscerale (sânge recoltat în vacutainer cu EDTA; aspirat medular), babesiozei, tripanosomiazelor și filariozelor.
   - Necesită personal calificat și dotare corespunzătoare (echipamente și reactivi scumpi comparativ cu restul metodelor).

DIAGNOSTICUL PARAZITOZELOR CU ALTĂ LOCALIZARE

A. Ficat, splină
- prelevate: aspirat, fragment bioptic;
- metode de diagnostic:
  - frotiu Giemsa pentru *Leishmania;*
  - hematoxilină-eozină pentru biopsii;
- agenți etiologici:
  1. *Echinococcus* spp.
  2. *Entamoeba histolytica.*
  3. *Leishmania donovani* complex.
  4. *Microsporidii.*

B. Plămâni:
- prelevate: spută, spută indusă, aspirate, lavaj bronhoalveolar, biopsie;
- metode de diagnostic:
  - colorații histologice de rutină pentru *Strongyloides stercoralis* și *Paragonimus* spp;
  - frotiu Ziehl-Neelsen modificat pentru *Cryptosporidium* spp.;
  - examen direct lamă-lamelă;
  - frotiu tricrom modificat pentru microsporidii;
- agenți etiologici:
  1. *Cryptosporidium* spp. la imunodeprimați,
  2. *Echinococcus* spp.

3. *Paragonimus westermani.*
4. *Strongyloides stercoralis.*
5. *Microsporidii.*

C. Ulcerații cutanate:

- prelevate: aspirat, biopsie cutanată;
- metode de diagnostic:
  - frotiu Giemsa pentru *Leishmania;*
  - hematoxilină-eozină pentru biopsii: *Entamoeba* și *Acanthamoeba;*
  - Rt-PCR;
- agenți etiologici:
  1. *Acanthamoeba* spp.
  2. *Entamoeba histolytica.*
  3. *Leishmania* spp.

D. Piele:

- prelevate: aspirat, biopsie cutanată;
- metode de diagnostic:
  - frotiu Giemsa pentru *Leishmania;*
  - hematoxilină-eozină pentru biopsii: *Onchocerca;*
  - Rt-PCR: *Leishmania* spp.;
- agenți etiologici:
  1. *Dirofilaria* spp.
  2. *Leishmania* spp.
  3. *Onchocerca volvulus.*

E. Tract urogenital:

- prelevate: secreție vaginală/uretrală, urină, biopsie;
- metode de diagnostic:
  - preparat proaspat lamă-lamelă;
  - frotiu Giemsa, hematoxilină Delafield pentru *microfilarii;*
  - teste rapide pentru: *Trichomonas vaginalis;* detecția antigenului catodic circulant (CCA) pentru diagnosticul *Schistosoma haematobium;*
  - hematoxilină-eozină pentru biopsii: *Schistosoma haematobium, microfilarii;*
- agenți etiologici:
  1. *Trichomonas vaginalis.*
  2. *Schistosoma haematobium.*
  3. *Microfilarii.*

F. Sistem nervos central:

- prelevate: LCR, biopsie cerebrală;
- metode de diagnostic:
  - frotiu Giemsa pentru *Trypanosoma, Toxoplasma gondii;*
  - frotiu tricrom pentru protozoare;

- hematoxilină-eozină pentru biopsii: *Taenia solium;*
- Rt-PCR: *Toxoplasma gondii;*

– agenți etiologici:

1. *Acanthamoeba* spp.
2. *Echinococcus* spp.
3. *Microsporidii.*
4. *Naegleria fowleri.*
5. *Taenia solium.*
6. *Toxoplasma gondii.*
7. *Trypanosoma* spp.

G. Ochi:

– prelevate: biopsie, raclaj cornean, lentile de contact, soluții de lentile;

– metode de diagnostic:

- frotiu Giemsa pentru *amoebe;*
- frotiu tricrom modificat pentru *microsporidii;*
- hematoxilină-eozină pentru biopsii: *cisticerci, Loa loa, Toxoplasma gondii;*

– agenți etiologici:

1. *Acanthamoeba* spp.
2. *Loa loa.*
3. *Microsporidii.*
4. *Toxoplasma gondii.*

H. Mușchi – fragmente de biopsie musculară, colorate cu hematoxilină-eozină:

1. *Trichinella* spp.
2. *Taenia solium.*

BIBLIOGRAFIE

1. Diagnostic Medical Parasitology, 5th ed. Lynne Shore Garcia, 2007.
2. M28-A1, Procedures for the recovery and identification of parasites from the intestinal tract, approved guideline from CLSI, 2nd ed. 2005 Jun;25:16.
3. Clinical Procedures Microbiology Handbook, 3rd ed. and 2007 update, Vol. II. Lynne Shore Garcia, ASM Press.
4. M15-A, Laboratory diagnosis of blood-borne parasitic diseases approved guideline from CLSI, 2nd ed. 2000 Jun;20:12.

FEBRA. HIPERTERMIA. ŞOCUL TERMIC

Dragoş Ştefan Lazăr, Emanoil Ceauşu

FEBRA

Febra (cunoscută şi ca hiperpirexie sau răspuns febril) este un simptom frecvent întâlnit în practica medicală şi reprezintă creşterea temperaturii corpului, în condiţii de repaus, prin creşterea nivelului funcţional al centrului termoreglării, situat în hipotalamus, sub acţiunea unor factori de natură chimică (pirogeni). Reprezintă cel mai vechi simptom de boală descris şi este unul din cele mai frecvente motive de prezentare la medic în întreaga lume.

În condiţii de repaus, temperatura organismului este de 37 ± 0,6°C. În funcţie de locul unde este măsurată, temperatura normală a organismului poate varia cu 0,5°C. Astfel, temperatura orală este de aproximativ 36,7°C, temperatura rectală este de obicei cu 0,5°C mai mare, iar cea axilară mai mică cu 0,5°C. Există o variaţie circadiană a temperaturii, cu un minim în primele ore ale dimineţii, în timpul somnului (orele 3-4) şi cu un maxim în timpul serii (ora 18). [1]. De asemenea, vârsta, sexul, nivelul de activitate, condiţiile de mediu pot influenţa valorile temperaturii organismului.

De obicei, febra este definită ca o temperatură centrală mai mare de 38°C. Dacă temperatura corpului este situată între 37,5 şi 38°C se etichetează subfebrilitate, iar peste 39°C, hiperpirexie.

Termenul de „febră prelungită" se referă la persistenţa febrei pentru o perioadă mai lungă de timp, etiologia fiind sau nu cunoscută. La adult, definiţia se referă la o febră cu o durată de minimum 3 săptămâni (Petersdorf şi Becson, 1980), iar la copil durata variază: la sugar între 4-5 zile, iar la copil între 8-15 zile (Bégué P., Quinet B., 1989).

Autorități precum Organizația Mondială a Sănătății, Societatea de Medicină Critică și Societatea Bolilor Infecțioase din America (IDSA) consideră că o temperatură rectală echivalentă cu ≥38°C sau temperaturile axilare de ≥37,5°C indică febra atât la adulți, cât și la copii. În grupul geriatric (>65 de ani), la care în mod fiziologic pot fi valori mai scăzute ale temperaturii corpului, IDSA definește febra ca apărând la o valoare a temperaturii orale de peste 37°C sau a temperaturii rectale peste 37,5°C. [2]

Homeostazia termică este asigurată prin menținerea unui echilibru dinamic între producerea de căldură (termogeneză) și pierderea de căldură (termoliză) ca răspuns fiziologic la factorii de mediu, nefiind influențată de variațiile de temperatură ale mediului ambiant.

Centrii termoreglării sunt localizați la nivel hipotalamic: hipotalamusul anterior care reglează termoliza (pierderea de căldură) și hipotalamusul posterior („centrul frisonului") care reglează termogeneza (producerea de căldură). Conexiunile dintre aceștia se realizează prin intermediul unor mediatori chimici: serotonina și catecolaminele. Centrii hipotalamici ai termoreglării primesc informații atât din exterior (termoreceptorii cutanați diferențiați pentru cald și rece), cât și din mediul intern, prin termoreceptori de la nivelul hipotalamusului stimulați de modificările temperaturii locale a sângelui ce irigă creierul. Căile eferente sunt asigurate pe cale nervoasă sau prin intermediul glandelor endocrine. Prin intermediul sistemului nervos vegetativ, prin eliberarea de acetilcolină, se exercită acțiuni importante la nivelul pielii prin acțiunea asupra glandelor sudoripare și a vaselor de la acest nivel, reglând astfel cantitatea de căldură eliberată în mediul extern. Glandele endocrine (tiroida, hipofiza, suprarenalele) intervin în anumite situații, cum ar fi expunerea la frig, determinând creșterea termogenezei.

Termogeneza este asigurată în condiții bazale de metabolismul celular și de activitatea ATP-azei Na/K-dependentă de la nivelul membranelor celulare. Practic, activitatea celulară de la fiecare nivel este capabilă de a produce energie calorică, intensitatea acestui proces fiind dependentă de nivelul activităților metabolice. Astfel, se consideră că, în condiții de repaus, ficatul produce 30% din energia termică, în timp ce musculatura striată are o contribuție de 40%. În condițiile unei activități fizice susținute sau ale unei necesități de adaptare la frig, aportul musculaturii striate devine majoritar (peste 90%). Astfel, frisonul este cel mai eficient mecanism de producere a căldurii și este declanșat de centrii din hipotalamusul posterior, prin intermediul motoneuronilor alfa și gama care realizează contracția musculară. [3]

Termoliza se realizează prin mai multe mecanisme: radiație, convecție, conducție și evaporare:

– radiația: pierderea de căldură prin radiații infraroșii când temperatura exterioară este mai mică de 35°C (60%);

– conducția: transferul termic între două obiecte aflate în contact direct; în mod normal, de mică relevanță (2%); mecanismul are rol important în cazul imersiei în apă (îmbrăcămintea are rol izolator);

– convecția: pierderea de căldură prin curenți de aer, cu condiția ca aerul să aibă o temperatură sub 37°C (10%);

– evaporarea: pierderea de căldură prin evaporarea apei de la suprafața tegumentelor; în condiții bazale, reprezintă 30% din pierderile de căldură când temperatura externă depășește 20°C, dar devine cel mai eficient mijloc de termoliză în mediul supraîncălzit și în cazul efortului fizic intens. Se realizează prin perspirație insensibilă (evaporarea apei care difuzează la nivelul tegumentelor și mucoasei respiratorii), perspirație sensibilă (transpirație) și sudație (transpirație excesivă) aflate sub controlul sistemului nervos vegetativ. În condiții optime, pierderea este de până la 600 kcal/oră. Mecanismul este eficient în mediul uscat, cu condiția ca glandele sudoripare să fie funcționale, și devine ineficient în cazul unei umidități crescute. [4]

Termoreglarea este un proces complex asigurat de către termosenzori, centrii de integrare a informațiilor receptate situați la nivel hipotalamic, și termoefectori. Cu înaintarea în vârstă, termosenzorii centrali și periferici se alterează, fie ca sensibilitate, fie ca număr, rezultatul fiind scăderea percepției temperaturii înalte a mediului, asociată cu scăderea disipării căldurii. Centrii hipotalamici ai termoreglării, cu rol de termostat, compară temperatura organismului cu valoarea de referință (prag de reglare, „set point" = 37,1°C). Centrul hipotalamic anterior se opune tendinței de supraîncălzire a organismului prin stimularea termolizei (vasodilatație cutanată, hipersudație) și scăderea termogenezei (încetinirea proceselor metabolice, scăderea tonusului musculaturii scheletale). Centrul hipotalamic posterior se opune tendinței de răcire a organismului și este stimulat de aferențe de la receptorii termici cutanați și profunzi. Stimularea sa determină scăderea termolizei (vasoconstricție cutanată și inhibiția sudației) și creșterea termogenezei (intensificarea proceselor metabolice, creșterea tonusului musculaturii scheletale și frison).

Creșterea temperaturii organismului duce la febră sau hipertermie. Cele două noțiuni diferă prin mecanismele fiziopatogenice implicate. Astfel, se consideră că febra reprezintă o „setare" la un nivel superior a centrilor termoreglării, în timp ce hipertermia reprezintă o afecțiune asociată creșterii temperaturii ambientale prin incapacitatea organismului de a asigura o termoliză eficientă, pragul de reglare al centrilor hipotalamici rămânând nemodificat. [5]

Febra reprezintă creșterea temperaturii bazale peste 38°C, în absența unei activități fizice intense, la un pacient îmbrăcat corespunzător me-

diului înconjurător, datorată modificării punctului de echilibru termic. Ea reprezintă un răspuns complex și standardizat al imunității înnăscute la invazia agenților patogeni și face parte din procesul inflamator. [6]. Infecțiile reprezintă până la 74% din cazurile de pacienți spitalizați cu febră, restul fiind reprezentat de malignitate, ischemie tisulară, reacții la medicamente, endocrinopatii etc. [7,8]

Febra apare prin favorizarea termogenezei în detrimentul termolizei, ca urmare a intervenției unor stimuli: bacterii sau toxinele acestora, virusuri, fungi, reacții Ag/Ac, substanțe hormonale, medicamente. Acești stimuli, numiți pirogeni exogeni, pot acționa direct pe centrii termoreglării (endotoxinele eliberate de bacteriile Gram negative), dar mai ales indirect, fiind întâi fagocitați de leucocitele circulante sau de macrofagele tisulare. Procesul de fagocitoză are ca efect stimularea acestor celule și, prin intermediul activării sintezei de ARN-mesager și de proteine, se eliberează în circulație un pirogen endogen.

Pirogenii endogeni apar ca răspuns la inflamații, infecții, neoplasme și sunt reprezentați de polipeptide (citokine) cu rol reglator specific, produse de o mare varietate de celule nucleate. Cel mai frecvent întâlnite în generarea reacției febrile sunt: IL-1 (alfa și beta), IL-6, 2, 8, TNF-alfa, interferonii (alfa-2, beta, gama). [9]. Pirogenul endogen acționează la nivelul unor structuri neuronale de la nivelul hipotalamusului anterior, *organum vasculosum lamina terminalis* (OVLT), determinând sinteza unor monoamine (serotonină, noradrenalină) și a unor prostaglandine din grupa E (PGE_2). Aceste prostaglandine acționează ca transmițători centrali în inițierea febrei. În cazul endotoxinelor bacteriene, acestea pot declanșa febra atât prin acțiune directă asupra OVLT, cât și prin producția periferică de PGE_2. Aceasta se desfășoară în special la nivelul celulelor Kuppfer din ficat. [4,6,9,10]

Pirogenii endogeni pot fi produși și de celulele maligne, hemoliză, distrucții tisulare, resorbție de hematoame sau perfuzii endovenoase ce conțin pirogeni de natură bacteriană nedistruși prin sterilizare.

Febra inhibă replicarea bacteriilor și virusurilor și intervine în mai multe procese metabolice, reprezentând un catalizator al răspunsul imun. [Tabelul I]

În afara efectelor benefice, reacția febrilă supune organismul unor fenomene care pot genera dezechilibre sau pot decompensa afecțiuni preexistente. Creșterea temperaturii corporale cu 1 grad Celsius duce la creșterea cu 13% a consumului de oxigen, fenomen ce poate decompensa afecțiuni cardiace sau pulmonare. De asemenea, prin polipnee poate genera alcaloză pulmonară. La nivelul tubului digestiv produce anorexie și scade motilitatea și nivelul secreților.

TABELUL I Efectele febrei asupra funcţiei sistemului imun (după [6])

- creşte mobilitatea şi migrarea neutrofilelor şi monocitelor;
- îmbunătăţeşte fagocitoza şi pinocitoza;
- creşte producţia de radicali liberi de către fagocite;
- creşte producţia de interferon (IFN);
- creşte activitatea antivirală, antitumorală şi antiproliferativă şi activitatea celulelor NK prin intermediul IFN;
- potenţează activitatea anti-anafilaxie a IFN;
- creşte sinteza hepatică a proteinelor de fază acută: fibrinogen, proteină C reactivă;
- antiproteaze, haptoglobină, sistemul complement;
- creşte activitatea, expresia, activitatea citotoxică a limfocitelor T-helper;
- creşte producţia de anticorpi, în special de tip IgG;
- scade posibilitatea de înmulţire a microorganismelor;
- scade nivelul cationilor (fier, cupru, zinc) din ser, necesari pentru dezvoltarea bacteriilor;
- creşte rata de distrugere intracelulară a bacteriilor;
- creşte efectul bactericid al agenţilor antimicrobieni;
- induce activarea proteinelor care protejează celulele proprii de şocul termic;
- inhibă sinteza de matrice proteică, necesară asamblării particulelor virale;
- la sugari, febra are un rol important în modificarea răspunsul imun de tip Th2, care predomină la naştere, în răspuns imun de tip Th1;
- intervine în necroza celulelor tumorale, mult mai vulnerabile la căldură faţă de celulele normale

O problemă importantă o reprezintă translocaţia bacteriană, dovedită a creşte în contextul febrei de orice natură, şi care poate precipita sau agrava un sepsis. Neurologic poate produce alterarea senzoriului (delir, stupor), iar la sugari sau copiii mici pot apărea convulsii febrile. Febra creşte catabolismul proteic, catabolismul osos (creşterea calciuriei) şi poate precipita o deshidratare hipertonă. [10]. Studii noi demonstrează efectul teratogen al febrei asupra fătului în primul trimestru de sarcină, crescând riscul de apariţie a unor defecte de dezvoltare cardiacă sau osoasă. [11]

Clasic, sunt descrise patru etape ale reacţiei febrile [12]:

– ***etapa prodromală,*** în care nu se modifică pragul de reglare a centrilor termoreglării şi apar manifestări nespecifice (astenie, mialgii, cefalee);

– ***etapa de creştere a temperaturii,*** în care se activează mecanismele care se opun tendinţei de răcire a organismului: vasoconstricţie periferică (senzaţie de frig), creşterea tonusului muscular şi apariţia frisonului; în această fază se modifică setarea centrilor termoreglării spre o valoare crescută;

– ***faza de stare:*** se realizează echilibrarea „set point-ul" la un nivel superior, care se va menţine atâta timp cât stimulii ce au generat-o persistă la acelaşi nivel;

– ***etapa de defervescenţă:*** pragul de reglare a centrilor termoreglatori revine la normal, pacientul prezintă senzaţie de cald, procesele de termoliză devin prioritare cu vasodilataţie periferică şi sudaţie, precum şi scăderea tonusului musculaturii striate.

Febra este un proces supus permanent unui feed-back negativ, fiind însoțită de mecanisme care nu permit creșterea excesivă a temperaturii. Astfel, secreția izolată de IL-1 de către monocite este dependentă de temperatură. Ea este inhibată cu 50% la 38,5°C și cu aproape 90% la 40°C, în comparație cu un nivel bazal măsurat la 37°C. În plus, pot apărea citokine antipiretice (antagoniști ai receptorilor IL-1, IL-10). Efect antipiretic au și anumiți hormoni: hormonul melanocitostimulator, hormonul antidiuretic, hormonul adrenocorticotrop și cortizolul. Acești factori acționează prin diverse mecanisme: direct asupra neuronilor termoreglatori, inhibă sinteza de citokine pirogene și sinteza de PGE_2, blochează acțiunea citokinelor pirogene la celule-țintă. [13,14]

În patologia umană există anumite modele de curbe febrile specifice unor afecțiuni. Astfel, au fost descrise de-a lungul timpului mai multe tipuri de febră [2]:

– ***Febra continuă (febra în platou):*** temperatura rămâne peste valoarea normală pe parcursul zilei și nu fluctuează mai mult de 1° Celsius în 24 de ore. Acest tip de febră poate apărea în pneumonia pneumococică, febră tifoidă, infecții ale tractului urinar, endocardită infecțioasă, bruceloză, tifos exantematic etc.

– ***Febra remitentă:*** temperatura rămâne peste normal în cursul zilei și fluctuează mai mult de 2° Celsius în 24 de ore. Acest tip de febră este de obicei observată la pacienții cu febră tifoidă, infecție CMV și endocardită infecțioasă.

– ***Febra intermitentă:*** ascensiuni termice de câteva ore pe zi, pe fondul menținerii unei temperaturi normale; este observată în malarie, schistosomiază, leptospiroză, kala-azar, sepsis etc.; în malarie, în funcție de specia de parazit implicat, este descrisă febra cotidiană *(Pl. falciparum),* febra terță *(Pl. ovale* sau *vivax),* febra quarta *(Pl. malariae).*

– ***Febra hectică*** sau ***septică:*** variația temperaturii dintre vârf și nadir este foarte mare și depășește 5° Celsius. Acest tip de febră apare frecvent în sepsis.

– ***Febra Pel Ebstein:*** alternarea recurențelor de febră cu perioade de afebrilitate. Pacientul poate alterna febra de câteva zile cu perioade de afebrilitate de aceeași lungime. A fost descrisă în limfomul Hodgkin, unii clinicieni contestând acest pattern febril.

– ***Febra mică (subfebră*** sau ***febricula):*** temperatura nu depășește 37,8°C și apare mai ales seara. Poate să nu aibă semnificație patologică, dar a fost descrisă și în stările de „impregnare tuberculoasă".

– ***Febra recurentă:*** episoadele febrile sunt separate prin intervale de temperatură normală. Febra, cu o durată ce poate varia între 2 și 9 zile, este urmată de o perioadă de afebrilitate, după care febra reapare. Acest ciclu se poate repeta de mai multe ori. Este observată în infecțiile cu Borrelia și Brucella.

– ***Febra inversă:*** temperatura crește mai frecvent dimineața; se observă în unele cazuri de tuberculoză miliară.

– ***Febra dublă cotidiană:*** descrisă în tuberculoza miliară, prezintă două vârfuri (dimineața și seara).

Fiind un sindrom frecvent întâlnit în patologie și asociat uneori cu boli severe, febra este considerată de majoritatea oamenilor ca boală de sine stătătoare ce necesită un tratament activ și susținut, indiferent de valoarea ei, datorită complicațiilor posibile pe care le poate produce. Sunt studii care cuantifică această concepție greșită, în special în ceea ce privește febra la copii. Astfel, 21% din părinți au răspuns că febra poate duce la lezarea creierului, iar 14% – la moartea copilului. [15]. În alt studiu [16], 32% din părinți consideră că din cauza febrei starea copilului se poate agrava, 15% că febra poate duce la pierderea stării de conștiență, 32% că poate afecta sistemul nervos. Paradoxal, această concepție este răspândită și în rândul cadrelor medicale, 65% din pediatrii intervievați considerând temperatura crescută a corpului ca fiind periculoasă pentru copii, 21% considerând că febra poate induce leziuni cerebrale și 26% că febra poate duce la deces. [15]

Fiind în cele mai multe cazuri un simptom obiectiv frecvent întâlnit în patologia umană, apariția sindromului febril necesită o evaluare atentă din partea clinicienilor. Atitudinea medicală va fi ghidată atât de aspectul febrei, cât și de datele anamnestice și clinice obținute.

În practica pediatrică, în funcție de vârsta pacientului, atitudinea poate fi diferită.

Nou-născuții (până la 28 de zile) cu febră dovedită (peste 38°C) vor fi obligatoriu internați, întrucât starea clinică a acestora se poate deteriora rapid. Până la elucidarea etiologiei vor primi tratament antibiotic empiric cu aminopeniciline, cefalosporine, la care se poate adăuga un aminoglicozid și, în funcție de contextul clinic, un antiviral (Acyclovir). Se vor recolta probe de urină, hemoculturi, coproculturi, LCR. [17]

Sugarii mici (1-3 luni) necesită internare și evaluare (ca în cazul nou-născuților), iar la cei la care se consideră că riscul de sepsis este scăzut, nu se va administra tratament antibiotic empiric. Puncția lombară nu este considerată necesară decât în cazul unor suspiciuni de afectare meningoencefalică. [18]

În cazul celorlalte grupe de vârstă, febra nu mai reprezintă criteriul principal de internare, această decizie fiind luată în funcție de contextul clinic al pacientului.

În cazul adulților, o atenție deosebită trebuie acordată persoanelor vârstnice, la care prezența febrei (indiferent de valoarea ei), coroborată cu o deteriorare a capacităților fizice sau mentale, poate fi un indicator al unei infecții grave. În plus, la vârstele înaintate, o parte din infecțiile grave poate evolua în afebrilitate. [19]

Scăderea medicamentoasă a febrei este necesară în situații în care valoarea acesteia este mare (peste 38,5°C) sau în situații speciale: risc de convulsii febrile la copii, degradare neurologică în cazul pacienților în vârstă etc. La copil se utilizează acetaminofenul sau ibuprofenul și, în cazul necesității unui control mai bun, combinația lor, ele fiind administrate în mod alternativ. [20]. Nu se administrează aspirină la copii sau adolescenți, deoarece poate provoca tulburări gastrointestinale severe, dar și insuficiență hepatică acută (sindrom Reye).

Bibliografie

1. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren L.K., Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. Scand J Caring Sci 2002;16(2):122-123.
2. Ogoina D., Fever, fever patterns and diseases called 'fever' – A review. J Infect Pub Health, 2011 Aug;4:3,108-124.
3. Costanzo L., Physiology, 2nd ed. p 61.
4. Broom M., Physiology of fever. Paediatric Nursing 2007;19:6,40-45.
5. Harrison, Principiile medicinei interne, ed. 14. p 2747-48.
6. Lupușor N., Holban A., Lupușor A., Febra, somnul și răspunsul imun: conexiuni și interdependențe. Somnologie pediatrică. Rom J Pediatr Sleep Med 2016;2(5),61-64.
7. Kaul D.R., Flanders S.A., Beck J.M., Saint S., Incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital-acquired fever. J Gen Intern Med 2006;21(11):1184–7. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00566.x.
8. Bor D.H., Makadon H.J., Friedland G., Dasse P., Komaroff A.L., Aronson M.D., Fever in hospitalized medical patients: characteristics and significance. J Gen Intern Med. 1988;3:119-25. doi: 10.1007/BF02596115.
9. Dinarello C.A., Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Dis 1999 Mar;179(Suppl. 2):S294-304.
10. The pathophysiological basis and consequences of fever.
11. https://edition.cnn.com/2017/10/10/health/pregnancy-birth-defects-fever-study/index.html.
12. Hellon R., Townsend Y., Mechanism of fever. Pharmacology & Terapeutics, Vol. 19, Issue 2. 1982, p. 211-244.
13. Cannon J.G., Perspective on fever: The basic science and conventional medicine. Complementary Ther Med 2013;21S,S54-S60.
14. Dalal S., Zhukovsky Donna S., Pathophysiology and Management of Fever. J Support Oncol 2006;4:009-016.
15. Crocetti M., et al, Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? Pediatrics 2001;107(6):1241-6.
16. Lupușor N., Teză de licență. Conduita sindromului febril la copii de vârstă fragedă, Holban A. (coordonator). Chișinău, 2015.
17. Baker M.D., Bell L.M., Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:508-11. [PubMed]
18. Baraff L.J., Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000;36:602-14. [PubMed]
19. Norman D.C., Yoshikawa T.T., Fever in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1996 Mar;10(1):93-9.
20. Hay A.D., Redmond N.M., et al, Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Health Technol Assess 2009 May;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163. [Medline]

HIPERTERMIA

Hipertermia reprezintă creșterea temperaturii corpului, consecință a eșecului termoreglării. Apare atunci când organismul absoarbe sau produce mai multă căldură decât poate disipa în mediul înconjurător. Spre deosebire de febră, hipertermia reprezintă o afecțiune asociată creșterii temperaturii ambientale în care nivelul de setare a centrilor termoreglării rămâne neschimbat. Se caracterizează prin febră înaltă, dar sub 41,1°C, acompaniată de sete, astenie, mialgii, cefalee.

Ea se dezvoltă de-a lungul unui șir de procese legate de expunerea la căldură, începând cu stresul (heat stress), progresând spre epuizare (heat exhaustion), șocul caloric (heat stroke) și, în final, putându-se ajunge la disfuncție multiplă de organ și stop cardiac.

Hipertemia nu este mediată de pirogeni. Ea poate fi accidentală sau terapeutică. În cazul celei terapeutice, se urmărește distrugerea de microorganisme (controversată) sau celule tumorale, determinând răspunsul natural imun al celulelor gazdă prin producerea de febră. [1]

Hipertemia accidentală poate fi exogenă (prin supraîncălzirea mediului) sau endogenă (creșterea temperaturii interne fără modificări termice în mediul extern).

În cazul incapacității organismului de a se adapta la condițiile inadecvate de mediu, manifestările întâlnite pot varia de la forme ușoare și medii (crampă calorică, epuizare termică, sincopă de căldură, insolație) până la forme grave (șoc termic) ce se pot solda cu deces.

Formele medii de manifestare [2]:

– ***Crampa calorică (crampa minerilor)*** este cea mai ușoară formă și apare la persoanele mai puțin obișnuite cu căldura sau la cele care efectuează o muncă fizică intensă, în climat cald. Se manifestă prin contracții severe și spasmodice ale musculaturii abdominale și ale extremităților, care apar după transpirații îndelungate și pierderi masive de sodiu (electroliți). Se remarcă și creșterea temperaturii corpului, a pulsului și a tensiunii arteriale.

– ***Epuizarea termică (colapsul termic)*** este caracterizată de pierderea de apă și săruri minerale. Se manifestă prin febră (peste 38°C), transpirație abundentă și creșterea diurezei, în încercarea organismului de a pierde căldură. Pacientul prezintă astenie importantă, vertij, cefalee, tahicardie și hipotensiune.

– ***Sincopa de căldură*** este rezultatul creșterii afluxului sanguin spre zona cutanată periferică, în detrimentul circulației cerebrale, cu apariția hipotensiunii ortostatice. Se manifestă prin amețeli, grețuri și pierderea de scurtă durată a conștienței. Efectul este reversibil, aclimatizarea producându-se treptat, prin expunerea repetată a organismului uman la căldură.

– ***Insolația,*** un caz particular de hipertermie, reprezintă un complex de manifestări, produse de acțiunea combinată a căldurii și radiației solare asupra extremității cefalice. Tulburările au o gravitate diferită în funcție de reactivitatea individului, de intensitatea radiației ultraviolete și de timpul de expunere. Organismul se supraîncălzește și nu poate să își scadă prin propriile mijloace temperatura. Persoana cu insolație are o temperatură de până la 40,5°C și nu transpiră. Pe primul plan se situează tulburările vasomotorii, în special perturbările irigației cerebrale și, secundar, hipertermia. În formele ușoare se constată o cefalee puternică, rebelă, ca urmare a atingerii meningoencefalice, irascibilitate și tahicardie. În formele grave, pacientul prezintă facies vultuos, dispnee, tahicardie, puls filiform, ceafă rigidă, privire fixă, convulsii etc., putând evolua spre comă și chiar deces.

Hipertermiile de cauze endogene sunt mai rar întâlnite în practica medicală, la acest capitol intrând hipertermia indusă de medicamente, sindromul neuroleptic malign, hipertermia malignă.

Hipertermia indusă de medicamente (sindromul serotoninergic) a devenit din ce în ce mai frecventă, ca urmare a utilizării crescute a medicamentelor psihotrope și a drogurilor ilicite. Ea poate fi cauzată de inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), de antidepresive triciclice, de amfetamine și de utilizarea ilicită a fenciclidinei (PCP), a dietilamidei acidului lisergic (LSD), a metilendioximetamfetaminei (MDMA, ecstasy) sau a cocainei. Există o triadă care permite diagnosticul în prezența unui istoric de consum recent de droguri: clonus, hipertermie și hipertonie. În afara acestor substanțe, sunt și medicamente ce pot produce această manifestare: triptofan, L-Dopa, valproat de Na, buspironă, litiu, linezolid, clorfeniramin, risperidonă, olanzapină, antiemetice (ondansetron, granisetron, metoclopramidă), ritonavir etc., dar și sunătoarea și ginseng-ul, în combinație cu medicația antidepresivă. [3]

Sindromul neuroleptic malign reprezintă o reacție idiosincrazică rară, dar amenințătoare de viață, la medicamentele neuroleptice și se caracterizează prin febră, rigiditate musculară, alterarea senzoriului și disfuncție autonomă. Poate să apară la scurt timp după inițierea tratamentului neuroleptic sau după creșterea dozei. Debutul este la 4-14 zile după începerea tratamentului (90% din cazuri apar în decurs de 10 zile). Odată sindromul apărut, evoluează de obicei în 24-72 de ore. [4]

Hipertermia malignă, un sindrom foarte rar, reprezintă forma cea mai gravă. Se datorează depășirii capacității funcționale a mecanismelor de termoreglare prin exagerarea termogenezei și insuficiența termolizei. Fenomenul apare în anesteziile generale, în care s-a utilizat succinilcolina ca miorelaxant și halotanul ca anestezic general. [5]

Intraoperator sau postoperator precoce, pacienții prezintă creșteri rapide ale temperaturii corporale, care, în câteva ore, depășesc 41-42°C,

concomitent cu o simptomatologie extrem de gravă: tahicardie cu frecvența de 150 bătăi/min, ascensiune termică rapidă 0,5-1°C/oră, ajungându-se în câteva ore la 43-44°C, tensiune arterială în scădere rapidă, respirații frecvente (tahipnee), scurte și superficiale, hipertonie sau rigiditatea musculaturii striate, semne de agitație, convulsii, comă, colaps cardiovascular. Temperatura diferențială (rectală versus cutanată) ajunge la 5-10°C, ca rezultat al vasoconstricției periferice intense, ceea ce realizează aspectul unei *hipertemii reci* sau cu *paloare.* [5]

Caracteristică sindromului este rigiditatea musculaturii striate, considerată drept factor cauzal al hipertermiei prin creșterea termogenezei. A fost incriminat drept factor al intensificării termogenezei musculare un defect al metabolismului calciului, caracterizat prin insuficiența de recirculare a calciului la nivelul reticulului endoplasmatic. Acest deficit determină contracții musculare continue, fără întrerupere, cu mare consum de energie și eliberare de căldură, concomitent cu instalarea unei stări de acidoză. Această tulburare transmisă genetic are un caracter recesiv autozomal și poate apărea și la alți membri ai familiei. Este cunoscut că la acești pacienți există o mutație la nivelul cromozomului 19, apărând un defect primar al receptorului de tip 1 de ryanodină (RYR1). [6]

Anestezicele generale și miorelaxantele provoacă în aceste condiții (deficit genetic) o eliberare în citoplasmă a calciului stocat în mitocondrii. Excesul de calciu declanșează o contractură persistentă a miofibrilelor, cu creșterea consumului de oxigen și a eliberării de dioxid de carbon, glicoliză intensă, acidoză metabolică și mai ales o termogeneză exagerată.

Tratamentul hipertermiei trebuie început imediat și agresiv. Astfel, măsurile prespitalicești includ scoaterea pacientului din mediul supraîncălzit și plasarea acestuia pe cât posibil în mediu cu aer condiționat. Se începe răcirea acestuia cu pungi de gheață plasate la nivelul gâtului, axilar și inghinal, stropire cu apă și ventilare, acoperire cu cearșafuri umede. [7]

În spital se continuă răcirea cu metode fizice, se corectează dezechilibrele acido-bazice și deshidratarea. Dacă simptomatologia nu se remite în 30 min se consideră șoc termic. [8]

În cazul hipertermiei maligne și al sindromului malign neuroleptic se utilizează Dantrolen, care este un agent ce scade eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmic și, prin aceasta, reduce excitația și contracția musculară. [9]

BIBLIOGRAFIE

1. National Cancer Institute: Hyperthermia in cancer treatment. NCI fact sheet. Reviewed Aug 31 2011.
2. Lilios G., Fiziopatologia termoreglării.
3. Walter E., Carraretto M., Drug-induced hyperthermia in critical care. J Intensive Care Soc 2015 Nov;16(4):306-311.

4. Velamoor R., Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. Asian J Psychiatr 2017 Oct 29:106-109. [Medline].
5. Bodolea C., Recomandări SRATI de abordare a hipertermiei maligne.
6. Benca J., Hogan K., Malignant Hyperthermia, Coexisting Disorders, and enzymopathies: Risks and Management Options. Anaesth Analg 2009;109:1049-53.
7. Glazer J.L., Management of Heatstroke and Heat Exhaustion. Am Family Physician 2005;71:2133-40.
8. Clapp A.J., Bishop P.A., Muir I., et al, Rapid cooling techniques in joggers experiencing heat strain. J Sci Med Sport 2001;4:160-7.
9. Ward A., Chaffman M.O., Sorkin E.M., Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs 1986;32:130-68.

ȘOCUL TERMIC

Șocul termic (caloric) se definește prin prezența unei hipertermii mai mari de 40°C, la care se asociază insuficiența cardiorespiratorie și tulburările neurologice. Reprezintă forma cea mai severă de manifestare a hipertermiei. [1]

Șocul termic de cauză exogenă, denumit și „clasic", apare în urma supunerii organismului uman la o temperatură ambientală ridicată, cum este cazul climei tropicale sau valurilor de căldură, în zonele temperate. Deși nu există o definiție unanim acceptată a valului de căldură, conform Organizației Meteorologice Mondiale, acesta se caracterizează prin apariția unei perioade neobișnuit de calde care persistă minim 2 zile într-o anumită regiune și care survine în cel mai cald sezon al anului. [2]. Fenomenul este complex, întrucât implică factori de mediu diverși (umiditate, factori antropici, curenți atmosferici etc.).

Sunt afectate cu predilecție persoanele în vârstă, imobilizate la pat sau cu boli cronice, persoanele aflate în tratament cu fenotiazine, anticolinergice, betablocante, diuretice, cu probleme sociale (singurătate, condiții precare de locuit, adicții), dar și copiii mici și sugarii (termogeneză mai intensă).

Șocul termic de natură endogenă (hipertermia malignă de efort), apare după un efort fizic intens și prelungit. Apare cu precădere la persoanele active (sport sau activități profesionale susținute). Apariția sa este favorizată de mediul ambiant cald și umed, hidratarea deficitară, obezitate, ingestia de alcool, amfetamine.

Procesele fiziopatologice care duc la instalarea șocului termic privesc toate cele patru mecanisme prin care se asigură termoreglarea organismului uman: convecția, radiația, conducția, și, cel mai important, evaporarea.

Transpirația și vasodilatația cutanată asigură o pierdere importantă de căldură (1 kcal la fiecare 1,7 ml de transpirație). Pentru un european, debitul sudoral maxim este de 1,5 l/oră. Transpirația este influențată negativ de vârsta înaintată, atmosfera umedă, îmbracămintea impermeabilă. Pe de altă parte, există variații individuale, uneori mari, privind numărul de glande sudoripare pe cm^2 de piele. O transpirație eficientă permite eliminarea de până la 600 kcal/oră.

Din punct de vedere clinic, primele manifestări sunt crampele musculare, tulburările de echilibru și de comportament (agitație sau iritabilitate). Perioada de stare se caracterizează prin hiperpirexie (peste 40°C) și afectare multiplă viscerală. Fiziopatologic apar un sindrom de răspuns inflamator sistemic, precum și fenomene de coagulare intravasculară diseminată. [3]. Apar frecvent rabdomioliză și perturbări ale metabolismului proteic.

Manifestările viscerale cel mai frecvent întâlnite sunt [4]:

– cardiovasculare: tahicardie (peste 150 bătăi/minut), scăderea tensiunii arteriale (până la colaps), aritmii;

– neurologice: tulburări ale conștienței (până la comă), semne neurologice de focar, sindrom meningeal (meningism), convulsii;

– pulmonare: detresă respiratorie acută;

– cutaneomucoase: inițial transpirații profuze, apoi tegumente uscate și calde, petesii sau hemoragii la locurile de puncție;

– digestive: vărsături, diaree;

– renale: oligurie până la anurie;

– musculare: rigiditate musculară, mialgii, crampe musculare.

Mortalitatea este cuprinsă între 10% (șocul caloric de efort) și 20-30% (șocul caloric de cauză exogenă). În cazul șocului caloric cauzat de canicula, riscul de deces crește la persoanele cu vârstă mai mare de 65 de ani (de peste 10 ori), la cele imobilizate la pat (de 5,5 ori) sau care locuiesc la ultimul etaj (de 4 ori). [5]

În șocul termic, pacientul este internat la terapie intensivă. Măsurile de scădere a temperaturii trebuie să realizeze o scădere a temperaturii corpului de aproximativ 0,2°C/minut. Imersia în apă cu gheață a pacientului pentru 10-15 minute este considerată cea mai rapidă metodă de răcire, însă este grevată de multe inconveniente (posibilă vasoconstricție periferică, incapacitatea de a monitoriza constantele pacientului). [6,7,8]. Alte metode fizice cuprind plasarea pacientului într-un tub cu flux de aer rece și vapori de apă sau metode invazive (lavaj gastric, vezical, clisme sau hemodializă). [4]. În multe cazuri este necesară resuscitarea cardiorespiratorie cu intubare. Vor fi monitorizate și corectate dezechilibrele metabolice apărute. În caz de convulsii sau frison (apărut în cazul răcirii prin metode fizice) se utilizează Diazepam i.v. sau Clorpromazină.

Episodul de caniculă din vara anului 2003 din Europa a dus la decesul a aproximativ 30 000 de persoane, majoritatea fiind persoane în vârstă. A fost considerată una din primele 10 catastrofe naturale din ultima sută de ani și cea mai mare din ultimii 50. Cel mai mult a fost afectată Franța unde s-au înregistrat 14 082 de decese. Aici, temperatura exterioară a atins 42,6°C, iar cea din locuințele neventilate 45°C. [6]

În perioada 17-30 iulie 2007, în zona București (Stația Meteo Filaret) s-au înregistrat temperaturi cuprinse între 35°C și 39°C, cu indice de umiditate de peste 90%.

În intervalul 22-27 iulie 2007 (6 zile) s-au prezentat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș" 22 de pacienți cu șoc termic. Diagnosticul s-a pus pe baza valorilor foarte înalte ale temperaturii axilare, manifestărilor clinice prezentate și excluderea unor cauze infecțioase. Toți pacienții prezentau afecțiuni cronice (15 HTA, 12 obezitate, 4 diabet zaharat, 3 sechele AVC etc.), pentru care urmau tratament cu o medicație care favorizează apariția șocului termic (inhibitori de calciu, betablocante, diuretice, fenotiazide, antiparkinsoniene, antidepresive etc.)

13 pacienți erau de sex masculin și 9 de sex feminin.

Vârsta a fost cuprinsă între 62 și 96 de ani:

- 62-70 de ani: 5 cazuri;
- 71-80 de ani: 5 cazuri;
- 81-90 de ani: 3 cazuri;
- 91-96 de ani: 2 cazuri.

Manifestările clinice prezentate la internare și pe parcursul evoluției șocului termic au fost:

- febră înaltă cu valori maxime cuprinse între:
  - 38,5-39°C: 3 cazuri;
  - 39,1-40°C: 7 cazuri;
  - 40,1-41°C: 7 cazuri;
  - 41,1-≥42°C: 5 cazuri;
- afectarea stării de conștiență: confuzie în 11 cazuri și comă de diferite grade în 11 cazuri;
- anhidroză: 13 cazuri;
- convulsii tonico-clonice: 6 cazuri;
- agitație psihomotorie: 5 cazuri;
- cefalee: 5 cazuri;
- hemoragie digestivă superioară: 3 cazuri.

Modificările constantelor biologice, evaluate la persoanele la care a fost posibilă recoltarea probelor biologice:

- valori crescute ale numărului de leucocite:
  - 10 100-15 000/mm^3: 7 cazuri;
  - 15 100-20 000/mm^3: 3 cazuri;
  - 20 100-21 800/mm^3: 3 cazuri;

- valori crescute ale glicemiei (cu excepția cazurilor cu diabet cunoscut): 13 cazuri;
- hiponatremie: 13 cazuri;
- hipopotasemie: 10 cazuri;
- valori crescute ale creatininei serice: 11 cazuri.

Evoluția a fost favorabilă în 9 cazuri și nefavorabilă (deces) în 13 cazuri. Decesele s-au produs între o oră și 90 de ore de la internare:

- 1-24 de ore: 9 cazuri;
- 24-48 de ore: 3 cazuri;
- >48 de ore: 1 caz.

Au decedat 11 din cei 12 pacienți cu obezitate și 3 din cei 4 pacienți cu diabet.

La 3 dintre pacienții decedați s-au efectuat necropsii. S-au evidențiat hiperemie generalizată, stază sanguină pluriviscerală, hiperemie și edem cerebral masiv, hemoragie meningeală masivă, hemoragie gastrică.

BIBLIOGRAFIE

1. http://pathophysiology.umft.ro/lib/exe/fetch.php?media=ro:program:dentara:c8.pdf
2. WMO: Guidelines on the defintion and monitoring of extreme weather and climate events. Draft version - first review by tt-dewce Dec 2015.
3. Tintinalli Judith, Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 6th ed. McGraw-Hill Professional, 2004, p. 1187. ISBN 0-07-138875-3.
4. Fauci A., et al, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. McGraw-Hill Professional, 2008, p. 117-121. ISBN 978-0-07-146633-2.
5. Bogdan C., Patologia de canicula. Viața Medicală 2007 Iul;30,27.
6. Environment Alert Bulletin: Impacts of summer 2003 heat wave in Europe. www.unisdr.org/files/1145_ewheatwave.en.pdf.
7. Gaüzère B.-A., Hyperthermie maligne et coup de chaleur. http://medecinetropicale.free.fr/cours/hyperthermie.pdf.
8. Clapp A.J., Bishop P.A., Muir I., et al, Rapid cooling techniques in joggers experiencing heat strain. J Sci Med Sport 2001;4:160-7.
9. Proulx C.I., Ducharme M.B., Kenny G.P., Effect of water temperature on cooling efficiency during hyperthermia in humans. J Appl Physiol 2003;94:1317-23.

HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE

INTRODUCERE

Dumitru Cârstina

Ficatul este ținta multor agresiuni (virale, bacteriene, toxice). Unele virusuri au ținta predilectă ficatul, la nivelul căruia realizează procese inflamatorii, denumite generic hepatite. Cunoscute încă din antichitate, hepatitele au o istorie lungă, în literatura de specialitate fiind amintite multe epidemii de icter. Cercetările asidue făcute în ultimii ani au condus la evidențierea multor virusuri cu tropism hepatic, care realizează hepatite în sensul definit mai înainte. În momentul de față, virusurile care cauzează hepatite sunt catalogate ca tradiționale (consacrate) (A, B, C, D, E), „candidate" (virusurile G, TTV, SEN, F). O multitudine de alte virusuri (CMV, herpesvirusuri) nu are tropism predilect pentru ficat, dar poate afecta ficatul în contextul unor boli sistemice bine definite. Hepatitele cauzate de cele 5 virusuri consacrate („tradiționale") pun în momentul de față o problemă de sănătate la nivel mondial prin morbiditatea ridicată (în mai toate zonele lumii) și modalitățile evolutive (cronicizare în procente ridicate și implicarea virusurilor în procese neoplazice), precum și prin enormele consecințe economice (inclusiv costuri terapeutice considerabile). Numărul infecțiilor cu virusuri hepatitice la nivel mondial este încă mare. Datele O.M.S., în iulie 2015, menționau următoarele: infecția cu virusul hepatitic B: 240 milioane de cazuri (în fiecare an se infectează 10-30 milioane) și 780 000-1 milion de decese prin complicații (ciroze, cancer hepatic); infecția cu virusul hepatitic C: 130-150 milioane de cazuri și 500 000 de decese prin complicații; infecția cu virusul hepatitic E: 20 milioane de persoane se infectează anual (3 milioane asimptomatici), 56 000 de decese în unele zone ale lumii.

Referitor la infecția cu virusul hepatitic A, nu se cunoaște exact numărul de cazuri, dar se apreciază la 1,4 milioane de cazuri noi/an. În

cazul acestei hepatite, situația este mai favorabilă, în sensul că nu se cronicizează, dar poate evolua sub forma gravă a insuficienței hepatice. O situație aparte în ultimii ani este cea a coinfecțiilor (asocierilor) virusurilor hepatitice între ele (B + C) sau cu virusul HIV (duble sau chiar triple la consumatorii de droguri i.v.). Această realitate pune mari probleme terapeutice (costuri foarte mari etc.).

Procesul *(„fenomenul")* hepatitic este foarte complex. La realizarea leziunilor hepatocitare participă, pe de o parte, virusul (direct sau indirect), precum și răspunsul imun celular al gazdei (cu precădere în infecții cu virusurile B și C). De menționat că virusul hepatitic B pătrunde în nucleul celulei hepatice, unde se integrează sub forma cccDNA. Aici persistă toată viața, dar se poate reactiva în situații diferite (imunodepresie, chimioterapie). Virusul C nu pătrunde în nucleu.

Leziunile hepatocitelor sunt în grade diferite (distrofie, intumescență, necroză) și nu sunt specifice unei etiologii aparte. Din punct de vedere fiziopatologic, apare o serie de tulburări metabolice/biochimice care au fost grupate în sindroame: hepatocitoliză, hepatopriv, retenție biliară, inflamator. Aceste sindroame sunt prezente în grade diferite în toate hepatitele virale. Sindromul hepatopriv (prin hemoragii) și cel de retenție (prin icter) au și exprimare clinică, celelalte sunt documentate biochimic. Procesul hepatitic are următoarele componente: morfologică (necro-inflamație și fibroză), virusologică (prezența virusurilor și a diferitelor antigene virale), imunologică (prezența diferiților anticorpi), reacție imunologică celulară, intrahepatică (agresivă, dar și reparatorie și extrahepatică), fiziopatologică (biochimică) – cu prezența diferitelor sindroame ce atestă suferința hepatică (hepatopriv, citoliză, retenție, inflamație) și clinică, complexă, reflectare a modificărilor amintite mai sus cu manifestări generale, circulatorii intrahepatice (arterial și venos), modificări în sectorul biliar (împietând asupra drenajului biliar intrahepatic, în special), precum și asupra calității secrețiilor biliare.

Astfel înțeles, procesul hepatitic explică modalitățile de evoluție ale cazurilor de hepatită (de la forme asimptomatice sau medii, la forme grave, cu insuficiență hepatică sau forme cronice tardiv descoperite sau cancere).

Tabloul clinic va fi expus la fiecare entitate etiologică.

Procesul hepatitic este unul complex și particular în patologie. Este locul unde agresiunea (agentul etiologic) și apărarea (imunologia) își etalează calitățile sau potența.

Răspunsul imun celular. În mod natural eliminarea virusului se face prin mijloace imunologice, cu sacrificarea celulei conținătoare de virus și realizarea necro-inflamației. Acest fenomen poate fi limitat în timp, odată cu eliminarea virusului sau nu (în caz de imunodeficiență).

În această situație, rezultatul va fi permanentizarea procesului hepatitic (cronicizarea) și apariția sechelelor răspunsului imun, inclusiv fibroză cu bulversarea arhitecturii lobulare. Progresele remarcabile făcute în domeniul cunoașterii în profunzime a virusurilor hepatitice, a imunologiei infecției, precum și în domeniul obținerii de medicamente antivirale (cu rezultate spectaculoase deja) au adus în dezbatere largă infecțiile cu virusuri hepatitice (în special B și C). Dacă până în prezent terapia cu interferon era cheia de boltă a oricărei scheme de terapii antivirale, actualmente terapia cu noile droguri cu acțiune directă antivirală (DAA)-(interferon free therapy) s-a impus convingător. Deocamdată această terapie este foarte scumpă și greu accesibilă și, din acest motiv, s-au formulat protocoale la nivel internațional și național. De altfel, și O.M.S. și-a formulat un program pe aceste baze până în 2030, cu obiective fundamentale: 90% reducere a cazurilor noi de hepatită cronică B și C; 65% reducere a deceselor prin infecția cu virusuri B și C. Din acest punct de vedere, viitorul pare îmbucurător și se speră într-un control mai bun al infecțiilor cu virusuri hepatitice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alcorn K., World Health Organization calls for ambitious global targets for viral hepatitis control. 3 Sep 2015.
2. Busca Aurelia, Kumar Ashok, Innate immune responses in hepatitis B virus(HBV) infection. Virology J 2014.
3. *** Approach Considerations.
4. WHO (12 Mar. 2015) issues its first hepatitis B treatment guidelines.
5. Lu Xuanyong, Pathogenesis of Hepatitis B Virus (HBV) Mediated Liver Injury. NAJ Med Sci 2011;4(1):1-6.
6. Mani Haresh, Kleiner-Liver D.E., Biopsy Findings in Chronic Hepatitis B. Wiley Interscience 2009.
7. Schmidt Julia, Blum H.E., Thimme R., T-cell responses in hepatitis B and C virus infection: similarities and differences. Emerging Microbes & Infections 2013(2).
8. Rice J., Hepatitis C treatment: Back to the warehouse.
9. *** Succesful Interferon-Free Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection Normalizes NK Cell Function.
10. Baranova Ancha, Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterology 2011.
11. Dienstag J.L., Hepatitis B virus infections. N Eng J Med 2008,359.
12. Ypalil Suna, Tallaat Nizar, Lok S. Anna. Clin Gastroenterol Hepatol 2014:12(1),16-26.
13. Ishikawa Tetsuia, Immunoregulation of Hepatitis B virus Infection. Nagoya J Med Sci 2012,74.
14. Chisari F.V., Isogava Masonori, Wieland Ș.F., Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. Pathol Biol (Paris) 2010;58(4).
15. Isogava Masonori, Tanaka Yasuhito, Immunobiology of Hepatitis B Virus Infection. Hepatology Res 2015;45;179-189.
16. Cârstina Dumitru, Ciutică I., Infecția cu virusuri hepatitice. Edit. Iuliu Hațieganu, 2002.

HEPATITA ACUTĂ CU VIRUSUL HEPATITIC A

Augustin Mircea Cupșa, Irina Niculescu

Hepatita acută virală tip A este o boală infecțioasă, contagioasă, produsă de un picornavirus, virusul hepatitic A (VHA), transmis pe cale enterală, manifestată clinic prin fenomene generale infecțioase și digestive, însoțite sau nu de icter, cu evoluție cel mai adesea autolimitată, neurmată de stare de portaj cronic sau de cronicizarea afectării hepatice.

Istoric. Cele mai vechi mărturii cu privire la bolile icterice compatibile cu tabloul hepatitelor virale parvin din China antică, cu circa 5 milenii în urmă, dar referințe sugestive apar și în scrierile babiloniene, de acum 2 500 de ani, precum și în scrierile lui Hipocrat (460-370 A.Ch). [18,75]. Deși în timpul Renașterii și în perioada de început a revoluției industriale în Europa evoluează epidemii de boli icterice, cu precădere asociate cu confruntările militare („icterul de campanie", „jaunesse des camps", „Soldatengelbsucht"), natura infecțioasă a suferințelor este suspectată abia în secolul XIX. Cu toate că S. McDonald încă din 1908 intuiește etiologia infecțioasă a hepatitei tip A și sugerează chiar implicarea unui virus, ideile sale aveau să fie confirmate abia spre sfârșitul celului de-al doilea război mondial (în timpul căruia s-au produs cca 15 milioane de îmbolnăviri). [27,50]. Celebrele experimente (ulterior controversate sub aspect etic) [22] ale lui Krugman și colab. pe copiii deficienți de la Willowbrook State School, din perioada 1956-1970, au permis separarea „hepatitei infecțioase" (HAV) de „hepatita serică" (HBV) și stabilirea perioadelor de incubație și de infectivitate a bolii. [27,31,50]. În 1973, americanii Stephen Feinstone, Albert Kapikian și Robert Purcell reușesc să vizualizeze, prin microscopie electronică, în materiile fecale ale bolnavilor cu hepatită infecțioasă, virusul hepatitei A. [15,17,18,38]

Etiologie. Virusul hepatitic A, pe baza structurii generale și a organizării genomului, a fost clasificat în familia *Picornaviridae*, dar, având unele deosebiri față de alți membri ai acesteia (e.g. enterovirusuri, rhinovirusuri, aftovirusuri), a fost încadrat într-un gen separat, genul *Hepatovirus*. [3,71,72,76]

Virusul este o particulă de dimensiuni mici (27 nm), cu simetrie icosaedrică, lipsită de înveliș și având în conținut un ARN monocatenar liniar. [Fig. 1]

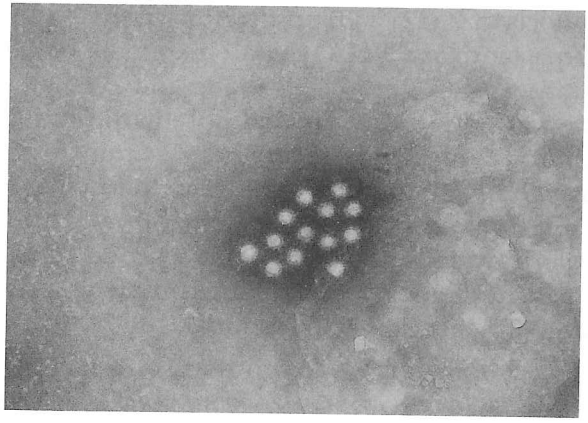

Fig. 1. Virusul hepatitei tip A – microscopie electronică (sursa CDC).

Au fost identificate 3 genotipuri umane (I-III), clasificate în subtipurile A și B, dar s-au identificat și recombinări, mai ales în cadrul tipurilor prevalente IA și IIIA, al căror rol în genetica virusului rămâne neclar. [3]. VHA se deosebește de alte virusuri ARN printr-o capacitate redusă de a acumula modificări genetice într-un interval scurt de timp. [51]

Expresia clinică a bolii nu pare a fi afectată de genotipul VHA, dar există totuși unele observații privind asocierea infecției cu VHA mutant în regiunea IIB cu evoluția fulminantă a bolii. [19,20]. Deși în cadrul genotipurilor există o mulțime de variante antigenice, există un singur determinant antigenic (antigenul VHA – AgVHA) și se cunoaște un singur serotip de VHA. [37,48,62]

Genomul viral, monocatenar și liniar, are o lungime de cca 7,5 kb, cu nucleotide grupate în 3 regiuni: 2 regiuni necodante, una la capătul 5', alta la capătul 3', și o regiune care codifică un precursor poliproteic. Precursorul poliproteic (VP0) va fi ulterior clivat de către proteaza virală, rezultând în final proteinele virale structurale (proteinele capsidei: VP1-VP4) și nonstructurale (proteine funcționale, proteine necesare replicării, precum ARN helicaza, proteaza, ARN polimeraza). [3,11,15,38,67,76]

Virusul a fost cultivat in vitro pe linii celulare de rinichi de maimuță Rhesus, pe celule diploide de plămân uman, dar și pe linii celulare provenite de la alte mamifere (porci, delfini, porci de Guineea). [16,36]

Rezistența VHA la factorii fizico-chimici externi este remarcabilă. Astfel, el rezistă până la 1 lună la temperatura camerei și ani de zile la -20°C. [71,74]. În materiile fecale uscate poate supraviețui, la temperatura camerei, cca o lună de zile, iar în fructele de mare 5 zile. [72]

Virusul este inactivat parțial printr-o expunere de 10-12 ore la 60°C și într-un minut la 85°C. [72]. Inactivarea completă a VHA poate fi

realizată prin autoclavare (121°C timp de 30 de minute). În laptele supus procedurilor de pasteurizare, VHA, după o expunere de 30 de minute la 62,8°C, mai păstrează 0,1% din infecțiozitatea inițială. [46]

Pe de altă parte, VHA este sensibil la radiații ultraviolete și la numeroase substanțe dezinfectante: formol (8%, expunere 1 min la 25°C), β-propriolactonă (0,03% timp de 72 h la 4°C), permanganat de potasiu (30 mg/l timp de 5 min), iod (3 mg/l pentru 5 min), clor și substanțe clorigene (hipoclorit de sodiu 3-10 mg/l, cu timp de contact de 5-15 minute la 20°C); pentru siguranța inactivării complete a virusului în apă trebuie să existe 2-2,5 mg clor liber rezidual/l. [47]. Nu este sensibil la solvenți organici și la acizi. [30,74]

Epidemiologie. *Sursa de infecție:* omul (excepțional cimpanzeii captivi), cu forme clinice manifeste sau asimptomatice de infecție. Nu există purtători cronici de VHA.

Virusul se multiplică la nivelul ficatului, este excretat în bilă și este găsit în cantitate mare în materiile fecale (10^9 particule/g). [54]. Studii experimentale au demonstrat că materiile fecale sunt infectante începând cu 14-21 de zile anterior și continuând până la 8 zile după debutul icterului, infectivitatea fiind maximă în cele 2 săptămâni ce precedă instalarea icterului sau creșterea transaminazelor serice. [59,71]. La sugari, copii și persoanele imunodeprimate excreția fecală a VHA poate continua o perioadă mai lungă de timp. ARN VHA a fost detectat în materiile fecale ale nou-născuților până la 6 luni de la momentul infectant. [52]. VHA este găsit și în materiile fecale ale pacienților cu recădere. [59]. În timpul viremiei, deși cantitatea de virus din sânge (10^2-10^5 copii/ml) este inferioară celei din scaun, aceasta este suficientă pentru a infecta recipientul unei transfuzii cu sânge sau derivate de sânge de la un pacient cu hepatită acută virală cu VHA. VHA a fost detectat în saliva animalelor infectate experimental, dar și a omului infectat natural (10^2-10^3 copii/ml, timp de 1-8 săptămâni) [54], transmiterea prin salivă nu a fost solid documentată. [13]

Calea principală de transmitere a infecției cu VHA este fecal-orală. Mâna murdară joacă un rol important în transmitere. S-au descris epidemii hidrice sau de tip alimentar. [23,44]. Transmiterea prin sânge și derivate de sânge a VHA este foarte rară, deoarece donatorii sunt sistematic investigați în vederea detectării sindromului de hepatocitoliză, dar sunt totuși menționate în literatura de specialitate cazuri la pacienții recipienți de concentrat de factor VIII și IX. [5,25,35,41,61]. Riscul de transmitere verticală a infecției cu VHA este foarte mic. [73]. Au fost documentate cazuri de infecție cu VHA a mamei în primul trimestru de sarcină care au determinat peritonită meconială la nou-născut. [34,43]. Transmiterea verticală a infecției cu VHA în trimestrul III poate duce, rareori, la infec-

tarea fătului; infecția cu VHA la nou-născut este frecvent asimptomatică, dar acesta poate elimina o perioadă mai îndelungată VHA prin scaun, reprezentând o importantă sursă de infecție pentru cei din jur. [4,72]

Receptivitatea este generală. După infecție rămâne o imunitate omologă solidă, de durată, probabil pe viață, dar care nu conferă protecție încrucișată față de celelalte tipuri de virusuri hepatitice. [71]

Infecția cu VHA evoluează sporadic și endemo-epidemic. Vârfurile epidemice se înregistrează toamna și la începutul iernii. Izbucnirile epidemice apar la intervale de timp multianuale, în funcție de acumularea masei de persoane receptive.

Boala este mai frecventă în zonele cu condiții igienico-sanitare deficitare. În zonele cu endemicitate ridicată (Africa, Asia, America de Sud și Centrală), infecția cu VHA afectează în special copiii, care dezvoltă frecvent forme asimptomatice, astfel că majoritatea populației (>85%) din aceste zone este imună la vârsta adultă. [14,51,68]. În țările cu endemicitate intermediară (Europa de Sud-Est, unele țări din Asia), infecția este rar întâlnită la copii și mai frecvent la adulți. În țările cu endemicitate scăzută infecția cu VHA este mai frecvent întâlnită la anumite grupe de risc.

Sunt considerate ca aparținând *grupei de risc* pentru infecția cu VHA: contacții familiali ai unei persoane cu infecție cu VHA, personalul medical de îngrijire, călătorii nevaccinați provenind din zone cu endemicitate scăzută a infecției în regiuni cu endemicitate ridicată, copiii instituționalizați, homosexualii, consumatorii de droguri pe cale intravenoasă, hemofilicii, persoanele din zone calamitate sau refugiate în campusuri, personalul de laborator care manipulează VHA sau care lucrează cu primate. [15,26,53,71,72]

Patogenie. După ingestia orală și o primă multiplicare la nivelul orofaringelui, glandelor salivare și intestinului, VHA ajunge pe calea venei porte în ficat, locul major de multiplicare. Virusul se leagă probabil de un receptor (receptorul asialoglicoproteinei, HAVCR1 sau TIM-1) situat pe membrana hepatocitului și pătrunde în interiorul celulei gazdă. [11,30]. Aici, după dezvelire și legarea de ribozomi, genomul este translatat într-o poliproteină de mari dimensiuni, care codifică diferitele proteine virale (v. ante), din asamblarea cărora rezultă noi virioni, care părăsesc celula gazdă fără să o distrugă. [30,71,72]

Replicarea intrahepatocitară este însoțită de o scurtă viremie; concomitent, virusul descărcat din hepatocite în căile biliare va ajunge în materiile fecale. VHA se găsește în scaunul bolnavilor începând din a 2-a-a 6-a săptămână de la infectarea orală și persistă aproximativ 2 săptămâni de la apariția primelor semne de boală (la copil, prin PCR, a fost depistat până la 10 săptămâni, iar la nou-născutul infectat, până

la 6 luni după infecție). [4]. Este interesant că, pe modele experimentale pe cimpanzeu, ARN VHA persistă în celula hepatică până la 46 de săptămâni după dispariția din ser și fecale. [32]. În infecția cu VHA la om nu există portaj și excreție enterală cronice de virus. [15,30]

Virusul nu produce direct efecte citopatogene, leziunile hepatice fiind consecința intervenției unor mecanisme imunologice mediate celular: hepatocitele infectate devin ținta limfocitelor T citotoxice specifice și a celulelor NK. [15,24,30,71,72]. VHA ar avea, cel puțin experimental, proprietatea de a induce un răspuns slab în interferon tip I în ficat, ceea ce are implicații asupra calității și eficienței răspunsului imun celular T. [32]. Aceasta, împreună cu capacitatea VHA de a interfera semnalizarea TLR-3, conduce la diminuarea reactivității hepatocitului față de agresor, care se va replica fără un răspuns antiviral în interferon și fără un răspuns inflamator timpuriu intens. [11]

Eliberarea altor citokine de către celule infectate este responsabilă de o parte din simptomatologia de început a bolii (febră, astenie, mialgii, inapetență, grețuri).

Producția de anticorpi apare în timpul procesului necro-inflamator, fără ca aceștia să fie implicați în geneza lezinilor hepatice: IgM anti-VHA apar cu câteva zile înaintea primelor semne de boală, rămân detectabili 4-6 luni, locul lor fiind apoi luat de anticorpi din clasa IgG, care persistă toată viața și asigură protecția față de reinfecții. [11,15,54,71]

În timpul infecției acute cu VHA au fost detectate complexe imune circulante conținând VHA și IgM anti-VHA, dar la nivelul leziunilor hepatice nu au fost evidențiate depozite de anticorpi anti-VHA, iar remisiunea leziunilor hepatice se produce chiar în momentul în care titrul anticorpilor anti-VHA este în creștere și antigenul VHA poate fi detectat în hepatocite. [12,29,42]

În faza acută a bolii, în fecale se pot decela anticorpi de tip IgA, cu rol în asigurarea protecției față de VHA la nivel intestinal. [54]

În cazul persoanelor care dezvoltă forme fulminante, domină genotipul IIIA, iar răspunsul imun intens a fost asociat cu polimorfismul genei HAVCR1 (TIM-1): forma lungă a receptorului ar lega cu mai mare aviditate virusul, iar intervenția celulelor NK asupra celulelor infectate ar avea un efect citotoxic mult mai intens. [11]

Anatomie patologică. În hepatita virală A leziunea esențială o reprezintă inflamația acută a întregului ficat, fără să existe leziuni specifice infecției. Pe modele experimentale, VHA produce necroze focale, proliferarea celulelor Kupffer, degenerescență balonizantă și apoptoza hepatocitelor. [49]. Necroza celulelor hepatice se însoțește de reacție mononucleară și histiocitară mai ales în tracturile portale. [71]. Necroza este mai accentuată la periferia circulatorie a acinilor, în zona adiacentă venu-

lelor hepatice terminale. [30]. Apar modificări intracelulare eozinofilice, balonizări, hialinizare sau celule multinucleate. Uneori se notează colestază, retenția biliară rezultând din disrupția canaliculelor biliare secundară necrozei. [49]. Regenerarea, care se intrică cu inflamația și necroza, constă în apariția de celule multinucleate.

În necroza fulminantă masivă acinii sunt interesați în întregime, urmarea fiind reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului. La supraviețuitorii sub tratament conservativ apare o regenerare nodulară. [30]

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor, infecția cu VHA este asimptomatică. La cazurile cu expresie clinică se întâlnește un spectru larg de manifestări, de la infecția paucisimptomatică la manifestări ușoare, moderate sau severe, culminând cu forma fulminantă, care poate duce la deces. Infecția cu VHA asimptomatică este mai frecvent întâlnită la copii, proporția cazurilor simptomatice crescând cu vârsta. [4,6,71]. Severitatea formei clinice este invers proporțională cu vârsta. [6,9,12,15,26]

Există forme icterice și forme anicterice de boală, formele anicterice fiind mai frecvente la copii. [4,6,71]

Forma icterică comună de boală. *Incubația* medie este de 28 de zile (15-50 de zile), iar bolnavul este contagios încă din partea a doua a perioadei de incubație.

Perioada prodromală („preicterică") are în majoritatea cazurilor o durată mai scurtă (3-5 zile) comparativ cu hepatitele parenterale și este caracterizată de manifestările clinice și biologice anterioare apariției icterului. Hepatita virală acută începe cel mai adesea ca un sindrom infecțios general – febră moderată, cefalee, mialgii și artralgii difuze (la copii poate fi prezent un discret meningism) [30], manifestări digestive nespecifice (anorexie, greață, vărsături, senzație de plenitudine și dureri intermitente în hipocondrul drept, iar la copii, în cca 60% din cazuri, diaree) [4], totul pe un fond de astenie mai mult sau mai puțin marcată. Unii bolnavi își pierd pofta pentru fumat sau alcool. [30]. Pot exista și alte modalități de debut: pseudogripal (febră, cefalee, mialgii, artralgii), urticarian, pseudochirurgical (dureri abdominale intense ce pot mima abdomenul acut, mai frecvent întâlnit la copii), neuropsihic, pseudoreumatismal. [12,15,71]. Boala poate începe și direct cu icter.

Perioada de stare („perioada icterică"): obișnuit, icterul se instalează insidios, cu intensitate și nuanță variabile, concomitent cu atenuarea simptomelor din perioada prodromală. Urinele sunt hipercrome, scaunele acolice. În formele comune de hepatită virală acută, icterul crește în intensitate în prima parte a perioadei de stare, rămâne staționar câteva zile, după care se atenuează și dispare în 2-3 săptămâni (putând persista însă ceva mai mult timp ca subicter la nivel scleral). Icterul este o prezență rară la copilul mic, 90% dintre preșcolari făcând forme anicterice. [4,15].

Hepatomegalia sensibilă este cvasiconstantă (14-78%), iar splenomegalia apare la 3-15% din bolnavi. [15,71]. Manifestările dispeptice din perioada prodromală se pot menține, într-o formă atenuată, încă una-două săptămâni. Bolnavii pot prezenta apatie, irascibilitate, insomnie, adinamie. Sindromul hemoragipar este rar în formele comune. [4,15,72]

În *perioada posticterică* normalizarea clinică o precedă pe cea biologică și histologică, care necesită 2-6 luni până la retrocedarea completă. [30,71]

În *convalescență,* unii bolnavi pot prezenta timp de săptămâni sau chiar luni de zile o simptomatologie complexă, cu anxietate, oboseală, anorexie, stagnare ponderală, intoleranță la alcool, disconfort în hipocondrul drept. [30]. În cazul în care persistența se prelungește și se însoțește de modificări biochimice hepatice, având în vedere că în hepatita virală acută cronicizarea este exclusă, trebuie căutată o altă cauză a suferinței. [Fig. 2]

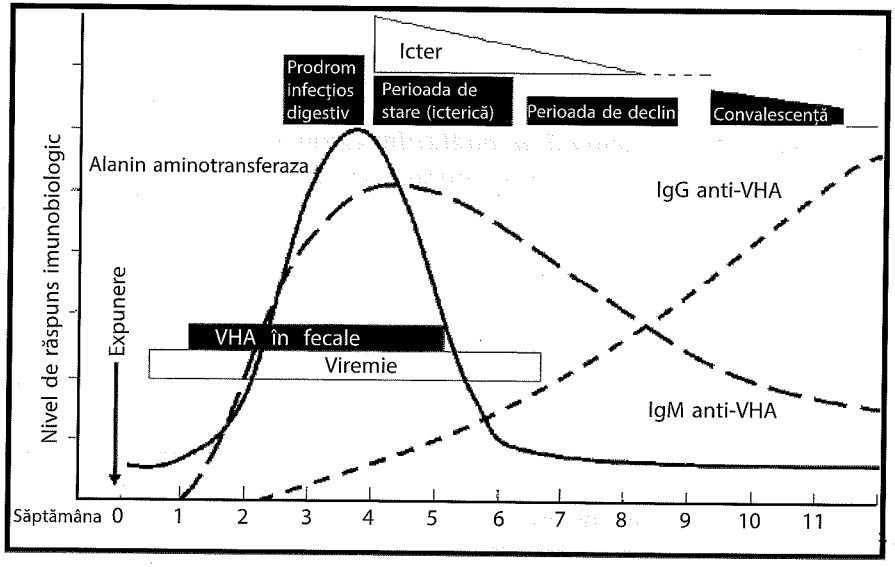

Fig. 2. Evoluția markerilor clinici, serologici, virusologici în HAV cu VHA.

Forma anicterică. Simptomatologia se limitează la manifestările perioadei prodromale. Modificările biochimice și histopatologice au aspectul caracteristic pentru hepatită virală acută.

Forma cu recăderi. În convalescența hepatitei cu VHA pot apărea recăderi, atât la copii, cât și la adulți, cu o frecvență variind între 2 și 20% din cazuri. [9,12,30,71]. În această formă de hepatită, după o ameliorare inițială sau după dispariția modificărilor clinice și biologice, reapar manifestările din perioada de stare. Obișnuit, în recădere intensitatea simptomatologiei este mai ușoară comparativ cu episodul anterior și bol-

navul se vindecă fără sechele. În timpul recăderilor, VHA a fost detectat în materiile fecale, bolnavul fiind contagios. [58]. Uneori, recăderea se limitează doar la o creștere a transaminazelor serice, însoțită sau nu de hiperbilirubinemie. [30]. Recăderea apare cel mai frecvent în prima lună de la ameliorarea inițială, putând fi urmată de alte episoade autolimitate și fără să atragă vreun prognostic negativ. [12]. Un bolnav poate prezenta una sau, mai rar, mai multe recăderi.

Forma prelungită. Forma prelungită se caracterizează prin persistența modificărilor clinice și biologice caracteristice perioadei acute, mai multe luni; prognosticul este bun, în cele din urmă bolnavul vindecându-se fără sechele. [12]

Forma colestatică. Forma colestatică, caracterizată prin febră, prurit și icter prelungit (2-6 luni), apare la cca 2-7% din bolnavi și poate ridica probleme de diagnostic diferențial. [12,71]. Prognosticul acestei forme, adesea alarmantă pentru pacient și familie, este favorabil, în multe cazuri corticoterapia (30 mg prednison/zi) ajutând rezoluția. [30]

Forma fulminantă. Hepatita fulminantă (HF) este o manifestare foarte rară a hepatitei acute cu VHA (cca 0,01% din cazuri sau <7% din totalul cazurilor de insuficiență hepatică acută indiferent de etiologie) dar severă, întâlnită în special la adulți. [7,14,71,72]. Hepatita fulminantă este consecința unei necroze hepatice masive și este definită de numeroase dishomeostazii severe, între care tulburările de coagulare și perturbările neuropsihice sunt dominante. [65,71,72]. În majoritatea cazurilor, hepatita fulminantă apare în prima lună de la debutul hepatitei virale A. [72]. În patogenie converg factori imunologici și încărcătura virală masivă. [54]. Necroza hepatocelulară este rezultatul distrugerii masive a hepatocitelor care exprimă antigene virale de către limfocitele T citotoxice, în absența unui control supresiv eficient prin limfocite Ts. În ser se decelează valori crescute ale IL-6, interferon (IFN), IL-1, IL-2, alfa-TNF, interleukine cu efect proinflamator și efecte citotoxice. [72]. Insuficiența hepatică acută se exprimă prin secvențe clinice și biochimice în succesiune rapidă spre comă hepatică. Tulburările de coagulare sunt ample, iar metabolismul proteic este profund alterat, cu creșterea aminoacizilor în sânge și acumulare de metaboliți toxici (derivați neurotoxici ai metioninei, produși de degradare ai triptofanului, fenoli liberi și acizi fenolici, amoniac). Se produce o adevărată intoxicație neuropsihică. [2,28]. Dar, mecanismul principal al encefalopatiei pare a fi legat de activitatea benzodiazepinelor endogene, care au fost detectate în cantitate mare în țesutul cerebral și au ca efect amplificarea acțiunii acidului gama-aminobutiric asupra neuronilor inhibitori. [28,55]. Bolnavii prezintă hipoglicemie marcată, greu de controlat, alcaloză mixtă, apoi acidoză metabolică și diselectrolitemie severă (hipopotasemie, hiponatremie). La mai mult de jumătate dintre bolnavi

apare edemul cerebral, care răspunde greu la tratament. Evenimentele clinice evoluează cu repeziciune: se instalează stare confuzională, flapping tremor, agitație marcată („nebunia hepatică"), halenă cu miros particular (descris foarte variat: ficat crud, lut umed, fân proaspăt cosit ș.a.), alterarea barierei cutaneomucoase (prin numeroasele catetere impuse de terapia intensivă).

Semnele „de alarmă" care avertizează asupra unei evoluții severe a hepatitei virale acute sunt reprezentate de: [14,71]

- menținerea, reapariția sau accentuarea sindromului dispeptic din perioada de debut (grețuri, vărsături, anorexie);
- manifestări hemoragipare (epistaxis, gingivoragii, menoragii);
- semne neuropsihice (astenie marcată, somnolență diurnă, discretă dezorientare, scăderea capacității de concentrare și a atenției, bizarerii comportamentale);
- creșterea temperaturii corporale (apare tardiv);
- reducerea rapidă (ore) a dimensiunilor ficatului;
- scăderea concentrației de protrombină sub 50%;
- valori mari ale enzimelor hepatice cu prăbușire ulterioară;
- leucocitoza.

Evoluția hepatitei fulminante este severă, iar prognosticul rezervat, dar mai bun decât în alte etiologii ale insuficienței hepatice acute survenite pe ficat indemn anterior. Sunt considerați factori de prognostic negativ: timpul de protrombină sau INR prelungit (>100", respectiv >1,5), vârsta bolnavului <10 sau >40 de ani, intervalul dintre apariția icterului și constituirea encefalopatiei acute >7 zile, bilirubina >18 mg/dl, reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului, presiunea intracraniană crescută.

Situații particulare:

– Sarcina nu pare a afecta cursul clinic și biologic al hepatitei acute virale cu VHA, iar aceasta nu compromite în general sarcina. Infecția cu VHA în ultimul trimestru de sarcină poate duce uneori la infectarea fătului, care poate dezvolta o formă asimptomatică de boală, dar cu eliminare mai îndelungată de VHA prin fecale. [71]

– Persoanele cu infecție cu HIV nu par a dezvolta forme mai severe de boală comparativ cu restul populației, dar pot prezenta viremii VHA prelungite și creșteri persistente de transaminaze (>250 de zile, respectiv >280 de zile), fără însă a influența replicarea HIV. [54]

– Infecția cu VHA are o evoluție mai severă la persoanele cu boli cronice hepatice, forma fulminantă fiind mai frecvent întâlnită. [8,69,70,11]

Complicații. Complicațiile hepatitei acute virale cu VHA sunt reprezentate de: evoluția fulminantă cu insuficiență hepatică acută, colestaza, evoluția prelungită și cu recăderi, declanșarea unei hepatite autoimune, manifestări extrahepatice. [14,71]

Manifestările extrahepatice raportate în literatură sunt de o mare diversitate, dar cu incidență redusă, incluzând suferințe cardiace (bradicardie, prelungirea intervalului PR, aplatizarea undei T), hematologice (anemie hemolitică, anemie aplastică, purpură trombocitopenică autoimună, agranulocitoză, pancitopenie, crioglobulinemie), renale (nefrită interstițială cu insuficiență renală acută, necroză tubulară acută, sindrom nefrotic), neurologice (encefalită postvirală, sindrom Guillain-Barré, mononevrită, mononevrită multiplex, mielită transversă), digestive (colecistită acută acalculoasă, pancreatită acută), artrite reactive, vasculite. [9,14,15,71]

Evolutiv, infecția cu VHA poate declanșa o hepatită cronică autoimună, la persoane cu predispoziție genetică. Hepatite autoimune au fost descrise la pacienții cu HLA clasa II, DR3 și DR4 după infecția acută cu VHA. [21,71]

Prognostic. Prognosticul hepatitei acute virale cu VHA este cel mai bun dintre toate hepatitele acute virale: în peste 90% din cazuri, vindecarea clinico-biologică se produce cu rezoluție ad integrum în 2-6 luni. Letalitatea este redusă (sub 1 la 1 000 de cazuri), iar cronicizarea nu se produce în nici un caz. [30]

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe date epidemiologice, clinice și paraclinice.

Datele epidemiologice se referă la noțiunea de contact, absența bolii în antecedente, lipsa vaccinării.

Datele clinice evidențiază simptomatologia descrisă anterior.

Datele de laborator nespecifice – modificări biochimice reflectând o suferință hepatică acută, care evidențiază:

- sindromul de hepatocitoliză; se exprimă prin creșterea transaminazelor serice. Se evidențiază valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT, GPT) și aspartat aminotransferazei (AST, GOT) cu 1-2 zile înainte de instalarea icterului [30], cu revenire la valorile normale după un interval de timp mediu de aproximativ 7-8 săptămâni; [66]
- sindromul de retenție biliară; este marcat de creșterea bilirubinei totale, preponderent a componentei directe. [30]. Valorile maxime ale bilirubinemiei se înregistrează de obicei, în forma comună, în primele 1-2 săptămâni, cu revenire la normal după aproximativ 6 săptămâni de la debut. [71]. Fosfataza alcalină înregistrează creșteri moderate în formele comune, dar în formele colestatice se produc creșteri importante și persistente.

La examenul de urină bilirubinuria conjugată precedă apariția icterului; urobilinogenul crește în faza preicterică târzie, ca să dispară la acmenul icterului; reapariția sa indică începutul declinului bolii; [30]

- sindromul hepatopriv; se manifestă prin scăderea sintezei hepatice a factorilor coagulării (factorii I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, prekalikreina, kininogenul cu moleculă mare). Valorile concentrației de protrombină sau ale INR reflectă fidel gradul afectării hepatice, valorile sub 50%, respectiv INR peste 2, corelându-se cu un prognostic rezervat; [71]
- modificări hematologice; în sângele periferic se evidențiază un număr normal sau scăzut de leucocite, cu limfomonocitoză și uneori prezența de celule mononucleare atipice. [30]. Leucocitoza cu neutrofilie poate fi întâlnită în formele fulminante de boală. Trombocitopenia, agranulocitoza, anemia hemolitică, anemia aplastică, pancitopenia pot fi întâlnite uneori, în formele complicate de boală;
- sindromul inflamator; VSH variază în corelație cu evoluția icterului: crescută preicteric, normală în perioada de stare, creștere în declinul bolii, cu normalizare în convalescență. [30]

Diagnostic etiologic: deși diverse tehnici moleculare (e.g. amplificarea ARN VHA prin Rt-PCR) s-au dovedit a fi metode sensibile de detectare a ARN VHA în produsele fiziologice și patologice prelevate de la bolnav (ser, plasmă, salivă, fecale) chiar înainte de apariția anticorpilor IgM, în practică serologia rămâne de bază. [45,54]. În situații de urgență epidemiologică, PCR real time, care permite concomitent identificarea și cuantificarea VHA, este un instrument diagnostic extrem de util.

ARN VHA se detectează mai frecvent decât AgVHA, indiferent de vârstă, dar la copii se notează o frecvență mai mare a ARN VHA în săptămâna a doua de la debutul icterului și, comparativ cu adultul, în mai multe eșantioane prelevate de bolnavi. [64]

În practică, diagnosticul se bazează pe demonstrarea anticorpilor IgM anti-VHA în serul bolnavilor cu suferință acută sau recentă. [4,15,30,45,72]. Diagnosticul este susținut de creșterea în dinamică, pe seruri perechi, a anticorpilor specifici. IgM anti-VHA sunt prezente cu 5-10 zile înainte de debutul bolii, rămân detectabili până la 6 luni după expunere, putând fi detectați, extrem de rar, chiar la mai mult de 1-2 ani. [71,72]. Anticorpii IgG anti-VHA apar după săptămâna a patra de la expunere, persistă toată viața și conferă imunitate la reîmbolnăviri cu VHA.

Diagnostic diferențial. Diferențierea hepatitei acute virale cu VHA de alte hepatite acute virale se poate face cu precizie numai prin teste specifice de laborator, datele epidemiologice, particularitățile clinico-evolutive fiind doar sugestive pentru un anumit agent etiologic.

În *perioada prodromală* intră în discuție, în funcție de modalitatea de debut: gripa și alte viroze respiratorii, gastroduodenita, toxiinfecțiile

alimentare, diskineziile biliare, puseul de reumatism articular acut, colecistita, apendicita, tulburările psihice, urticaria.

În *perioada de stare,* icterul adevărat trebuie diferențiat de modificările de culoare ale tegumentelor din cancerul avansat, din anemia pernicioasă sau din carotinemie.

Odată stabilit că este vorba de un icter, trebuie făcută diferențierea între diversele tipuri: icter hemolitic, icter hepatocelular, icter obstructiv.

Icterul hepatocelular poate apărea în variate circumstanțe, infecțioase și neinfecțioase:

a) infecțioase: virale (mononucleoza infecțioasă, cytomegaloviroza, infecția herpetică, enteroviroze, adenoviroze), bacteriene (febra tifoidă, salmoneloze sistemice, septicemii, pneumonia acută cu icter, tuberculoza), spirochetoze (leptospiroza, sifilisul secundar, boala Lyme), bruceloza, hepatite satelite în cadrul colecistitelor; [53]

b) neinfecțioase: hepatitele toxice (intoxicații cu ciuperci, în special Amanita phaloides, cu tetraclorură de carbon, fosofor alb, arsenic, mercur ș.a.), hepatitele medicamentoase (izoniazida, fenotiazinele, antitiroidienele, antidiabeticele, antimetaboliții, fenilbutazona, anestezicele etc.), hepatita alcoolică, boli genetice (boala Gilbert, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor).

Mai pot pune probleme de diagnostic diferențial:

- hepatitele autoimune care pot mima hepatita acută virală prezentând icter, creșterea importantă a transaminazelor serice; detectarea anticorpilor antinucleari, antifibră musculară netedă orientează diagnosticul;
- hepatitele ischemice – ficatul de șoc ce apare la pacienții cu hipotensiune severă, prelungită, cu insuficiență cardiacă, pacienții cu traume sau pacienții arși internați în UTI;
- sindromul Budd-Chiari – ocluzia venelor suprahepatice poate determina un tablou clinic asemănător HAV;
- boala Wilson – boală transmisă autozomal recesiv, constă în scăderea eliminării biliare a Cu și acumularea lui în ficat, rinichi, ochi, sistem nervos central. Cheia diagnosticului poate fi reprezentată de: inelul Kayser-Fleischer, valorile serice scăzute ale ceruloplasminei.

La gravidă, HAV trebuie diferențiată de icterul recidivant de sarcină (colestatic), icterul din disgravidii, steatoza hepatică acută, diverse ictere toxice medicamentoase.

Managementul și tratamentul bolnavului cu hepatită acută virală. În țara noastră, internarea bolnavilor cu hepatită acută virală se face obligatoriu în spitalul de boli infecțioase; în alte țări, internarea este rezervată persoanelor care nu au condiții de izolare la domiciliu (cămine

studențești, cazărmi), nu pot primi îngrijiri adecvate la domiciliu, prezintă manifestări clinice severe sau semnele de alarmă ale dezvoltării unei forme severe de boală. Se consideră că bolnavul cu hepatită A nu mai este contagios după o săptămână de la apariția icterului. [4]

În principiu, orice caz de hepatită acută virală trebuie considerat potențial sever și, în primele 2-3 săptămâni, va fi supravegheat atent, fie că se izolează la domiciliu, fie în spital.

Majoritatea hepatologilor recomandă limitarea activității la nivelul camerei până la ameliorarea evidentă a stării fizice și a testelor hepatice. Reluarea activității se face progresiv, fără a prelungi inutil repausul după ștergerea simptomatologiei. [15]

Regimul igieno-dietetic strict, considerat mult timp cheia de boltă a tratamentului, nu a adus practic nici un beneficiu. [15]. Bolnavii cu forme medii de boală primesc o dietă echilibrată cu 40-50 cal/kg, aproximativ 4-5 g proteină/kg, glucide – 60-70% din rația calorică, și lipide (50-60 g/zi). Se administrează 1,5-2 l de lichide/zi. Inițial regimul este hidro-lacto-zaharat-făinos-vegetarian, iar pe măsura revenirii apetitului se completează cu lipide (ulei de măsline, de porumb sau floarea soarelui, unt, smântână). Se administrează 4-5/zi prânzuri mici. Mulți bolnavi tolerează bine un mic dejun mai bogat (fiind chiar singura masă din zi), pentru că dimineața greața este mai redusă și apetitul mai bun. În formele cu intoleranță marcată, în primele zile se administrează parenteral glucoză 10%.

În prezent **nu există** *tratament specific sau etiologic* pentru hepatita acută virală tip A. [4,15,72]

Tratamentul medicamentos se individualizează în funcție de forma clinică și terenul pe care survine boala.

Tratament simptomatic și ***de susținere hepatică:*** se combat asocierile morbide care pot influența negativ regenerarea hepatică: infecțiile biliare, ulcerele gastroduodenale, colopatiile, infecțiile digestive acute și cronice, parazitozele intestinale, carențele nutritive anterioare.

În formele comune, tratamentul este în primul rând simptomatic [4,15,30,72], vizând: constipația (laxative, clisme, hidratare largă, cărbune medicinal, fermenți pancreatici), insomnia (se folosesc cu prudență sedativele pentru a nu masca trecerea spre coma hepatică!), pruritul (aplicații externe de alcool mentolat, antihistaminice, colestiramina), intoleranța digestivă (dietă de cruțare, antispastice, supliment caloric parenteral).

Tratamentul se suplimentează cu vitamine, în primul rând dacă există fenomene hemoragipare (vitamina K) sau carențe anterioare (grup B, vitamina C).

Substanțele lipotrope pot fi utile persoanelor cu tare anterioare: steatoză hepatică, alcoolism, diabet, hepatite toxice, subnutriție. Numeroasele medicamente hepatotrope și hepatoprotectoare existente pe piață pot influența pozitiv evoluția unor bolnavi, dar în nici un caz nu asigură

vindecarea sau sterilizarea organismului de virus. În general, se administrează excesiv și nejustificat. [30]

Tratament patogenic: *corticoterapia* nu este o indicație curentă în tratamentul hepatitei acute virale comune, deși corticoizii pot avea unele efecte pozitive (realizează un efect „cosmetic" prin scăderea bilirubinei, cresc apetitul, ameliorează starea generală, manifestările alergice și unele teste biochimice). Utilitatea corticoizilor în formele fulminante (coma hepatică) este pusă sub semnul îndoielii de studii largi, care au dovedit că rata supraviețuirii este mai redusă la bolnavii care au primit cortizon comparativ cu bolnavii care au primit placebo. [15]. În hepatita acută virală, corticoizii ameliorează în primul rând moralul bolnavului și al medicului, dar practic nu au efect în vindecare [30], cel mai adesea fiind chiar dăunători pe termen lung. Indicațiile cortizonului sunt limitate la bolnavii cu colestază prelungită (cu beneficii reale doar pentru o minoritate de bolnavi) sau în cazul fenomenelor alergice intense. [15]

În *formele colestatice* se încearcă diferite mijloace terapeutice: administrarea de colagoge, drenaj biliar repetat, forțarea diurezei prin supliment de lichide, fenobarbital, corticosteroizi, infiltrații cu novocaină a simpaticului splanhnolombar sau chiar neurectomie periarteriolară hepatică.

În *forma fulminantă,* cu posibilitățile terapeutice accesibile curent, îngrijirea bolnavului constă în susținerea energică a necesităților bolnavilor până când se realizează o regenerare hepatică compatibilă cu viața. Se instituie măsuri de terapie standard, preferabil în unități de terapie intensivă. [2,15,33,40,56,60]

Bolnavul trebuie preluat de o echipă interdisciplinară, care include intensivist, infecționist, hepatolog, chirurg transplantolog, neurolog, psihiatru, cardiolog, nefrolog și personal pentru supraveghere și îngrijiri curente. [56]

Măsurile de îngrijire standard, în funcție de obiectivul vizat, constau din:

- Asigurarea aportului caloric, hidro-electrolitic și vitaminic; monitorizarea strictă a intrărilor și pierderilor de lichide pentru evitarea supraîncărcării și a riscului constituirii edemului cerebral sau pulmonar (se evită soluțiile Hartmann și Ringer lactat). [40]
- Reducerea producției de amine endogene prin evitarea încărcării proteice, golirea intestinului de resturi alimentare și floră microbiană replicativă (sulfat de magneziu, lactuloză). Eficiența administrării de lactuloză sau a antibioticelor neresorbabile (exemplu, rifaxamin) asupra presiunii intracraniene ca urmare a reducerii amoniemiei este pusă sub semnul întrebării în prezent. [56,60]
- Menținerea glicemiei la un nivel normal (evitarea leziunilor cerebrale sau a convulsiilor hipoglicemice) – administrare de glucoză 10% i.v., suplimentată la nevoie.

- Combaterea edemului cerebral și a hipertensiunii intracraniene – poziționarea bolnavului cu capul ridicat la 30% de la orizontală, administrare de manitol (bolus de 0,5-1g/kg corp sau 50-100 g), repetat în orele următoare, sau bolusuri de 1-2 ml/kg corp de soluție salină 5% (nu au efectele hemodinamice negative ale manitolului); sedare profundă (propofol sau barbiturice în cazurile refractare la tratament), controlul presiunii arteriale, al glicemiei și prevenirea hipoxemiei și hipercapniei. [40,56,60]

Hipotermia moderată (32°C-33°C) indusă poate fi utilă în cazurile refractare la tratament. [56,60]

- Prevenirea și controlul fenomenelor hemoragipare, prin: evitarea puncțiilor arteriale, nursing blând, evitarea traumatismelor. Dozele mici de vitamină K pentru a evita deficitul creat prin hipercatabolism au valoare limitată. Blocanții receptorilor H2 (exemplu, cimetidină, ranitidină) sau ai pompei de hidrogen/potasiu (exemplu, omeprazol) se administrează pentru reducerea riscului hemoragiilor gastrice.

Administrarea de plasmă proaspătă nu este indicată de rutină [40,60], ci doar în prezența sângerărilor (risc de încărcare proteică; factorii de coagulare sunt rapid consumați, neavând efect pe termen lung); în absența răspunsului, se administrează factor VIIa recombinat (normalizează timpul de protrombină – TP – în cca 20 de minute). [56,60]

Masa trombocitară se administrează numai când trombocitele sunt <10 000/ mm^3 sau bolnavul este supus unei intervenții chirurgicale și trombocitele sunt <50 000/mm^3. [60]

- Prevenirea suprainfecțiilor: respectarea regulilor de profilaxie a infecțiilor nozocomiale, evitarea plasării de catetere i.v. inghinale. Se administrează antibiotice numai în caz de infecție dovedită (administrarea preventivă universală nu este recomandată – [15,40,56]). Spectrul etiologic al infecțiilor bolnavilor cu hepatită fulminantă include stafilococi, streptococi și bacili Gram negativi, dar trebuie avută în vedere posibilitatea apariției infecțiilor fungice (Candida spp. la bolnavii cu septicemie anterioară, cu neutropenie la prezentare și la cei cu insuficiență renală. [63]. Pot fi folosite de primă intenție, de exemplu, piperaciclină/tazobactam plus fluconazol; în infecțiile de cateter i.v. poate fi recomandată vancomicina. [60]
- Combaterea insuficienței renale – albumină hiposodată i.v., hemodializă – dificil de realizat din cauza hipotensiunii, sindromului hemoragic și a riscului de agravare a edemului cerebral. În locul hemodializei standard se preferă hemofiltrarea venovenoasă continuă la care variațiile de presiune arterială asociate sunt mult reduse. [56]

- Controlul insuficienței respiratorii: intubație și ventilație pentru protecția căilor respiratorii, oxigenoterapie, sondă nazogastrică pentru decompresie stomacală.

Aplicate corect, aceste măsuri pot duce, într-un spital cu dotare medie, la recuperări din comă în 15-20% din cazuri.

Sistemele de susținere hepatică includ *modele acelulare* (i.e. bazate pe filtrarea plasmei și îndepărtarea substanțelor toxice prin dializă sau trecere pe substraturi schimbătoare de ioni, exemplu, plasmafereza, hemodializa, hemoperfuzia pe cărbune, MARS = molecular adsorbent re-circulating ș.a.), *modele biologice artificiale* (i.e. utilizare de celule hepatice, umane sau nonumane) pentru detoxifierea organismului și favorizarea regenerării hepatice. [15,28,33,56,60]

Extrem de sofisticate, riscante și costisitoare, aceste metode, deși au adus unele îmbunătățiri în evoluția bolnavilor cu hepatită fulminantă, nu au crescut semnificativ procentul recuperărilor din insuficiența hepatică acută și sunt folosite mai mult experimental. [56,60]

Transplantul hepatic este o terapie de salvare eficientă [33], având în vedere că poate scădea letalitatea imediată la 15%, cu o rată de supraviețuire la 1 an de 80% și de 40-65% la 5 ani [7], dar implică probleme legate de alegerea momentului transplantului, asigurarea donatorului la timpul oportun, existența posibilităților tehnice. [15,60]

Indicațiile transplantului hepatic în hepatita virală privesc bolnavii cu formă fulminantă care nu au răspuns la tratament medical/suportiv, având vârsta <10 ani sau >40 de ani, icter anterior encefalopatiei cu cel puțin o săptămână, concentrația de protrombină sub 10% (TP >25") sau INR >2 , dependență de ventilator, bolnavi aflați în stadiul prodromal sau în cel de precomă, dar fără semne de suferință multiorganică. [9,15,60]

Foștii bolnavi de hepatită acută virală cu VHA vor fi supravegheați activ clinico-biologic în perioada de convalescență pentru depistarea precoce a complicațiilor și pentru asigurarea unei intervenții medicale prompte.

Profilaxie. *Măsurile generale* presupun: asigurarea potabilității apei; depozitarea, îndepărtarea și neutralizarea corectă a reziduurilor fecaloid-menajere în comunități; prepararea termică (≥1 minut la 85°C) [57], depozitarea și manipularea igienică a alimentelor; dezinsecții periodice; respectarea normelor de igienă individuală.

Profilaxia pasivă pre-expunere se poate face cu imunoglobuline (Ig) standard, administrate anterior expunerii posibile. [10]. O doză de 0,02 ml/kg corp, i.m., asigură o protecție de 1-2 luni; doze mai mari pot prelungi această perioadă de protecție (exemplu, 3-5 luni pentru 0,06 ml/kg corp). [15,39,71]

O trecere în revistă a datelor din literatură sugerează însă că prima opțiune în profilaxia pre-expunere ar trebui să fie vaccinul anti-VHA

[39,57], administrarea de Ig rămânând rezervată doar celor care nu pot beneficia de vaccinare (e.g. copii <1 an care călătoresc în zone endemice, persoane imunocompromise, alergici la vaccin) sau în asociere cu vaccinarea înainte de instalarea imunității postvaccinale complete. [1,15,39]. [Tabelul I]

TABELUL I Profilaxia pre-expunere a hepatitei virale acute tip A45*

Categoria	Profilaxia recomandată
Sugari (<12 luni)	Ig – 0,02-0,06 ml/kg**
Persoane 12 luni-40 de ani	Vaccinare anti-VHA
Persoane >40 de ani	Vaccinare anti-VHA. Se poate adăuga administrarea de Ig (0,02 ml/kg) dacă expunerea va avea loc la <2 săptămâni de la vaccinare
Persoane imunocompromise, persoane cu boli cronice hepatice sau alte boli cronice	Vaccinare anti-VHA. Se poate adăuga administrarea de Ig (0,02 ml/kg) dacă expunerea va avea loc la <2 săptămâni de la vaccinare
Persoane la care vaccinarea este contraindicată sau care refuză vaccinarea	Ig – 0,02-0,06 ml/kg**

* apud American Academy of Pediatrics (AAP) [1], CDC [10], Curry M.P. [15], Wasley A. [71]
** Persoanele cu expunere scurtă (<3 luni) primesc 0,02 ml/kg, cu expunere prelungită (>3 luni) primesc 0,06 ml/kg, repetat la 5 luni pe perioada expunerii.

În *profilaxia pasivă post-expunere*, administrarea de Ig (0,02 ml/kg corp) în primele 2 săptămâni după expunerea la o sursă de VHA protejează de îmbolnăvire majoritatea recipienților. [10]

Din 2007, s-a aprobat utilizarea vaccinului anti-VHA și în profilaxia post-expunere la persoanele imunocompetente cu vârsta cuprinsă între 1 și 40 de ani, fără alte suferințe hepatice anterioare. [71]

Imunoprofilaxia activă se face cu vaccin anti-VHA. Pe piață există disponibile produse monovalente cu VHA inactivate cu formaldehidă și hidroxid de aluminiu ca adjuvant, care se bucură de o imunogenitate excelentă, precum și produse combinate care includ concomitent imunogene virale A și B. [57]

Vaccinarea anti-VHA este recomandată copiilor din arii endemice sau zone cu risc crescut de infecție, persoanelor cu risc semnificativ de a contacta VHA (turiști, misionari, militari, imigranți în zone endemice, homosexuali, consumatori de droguri), personalului din laboratoarele de virusologie, persoanelor care prezintă risc de evoluție severă a hepatitei cu VHA, ca și la cei cu boli hepatice cronice neprotejați imunologic. [36,39,71]

În regiunile hiperendemice, dat fiind faptul că infectarea la vârste mici este cvasiobligatorie ducând la o imunizare naturală ocultă, majo-

ritatea infecțiilor fiind asimptomatice, analiza cost/beneficiu pune sub semnul întrebării necesitatea extinderii vaccinării la întreaga populație.

Cazuri clinice

Forma comună:

Un adolescent de 17 ani s-a prezentat pentru consult în Clinica de Boli Infecțioase, acuzând de 8 zile grețuri, vărsături, inapetență și epigastralgii; inițial pacientul a rămas la domiciliu, considerând că este vorba de o indigestie alimentară, dar în ultimele 48 de ore a constatat emisia de urine hipercrome și colorația gălbuie a sclerelor. Medicul de familie a fost consultat în urmă cu 24 de ore și a decis îndrumarea pacientului pentru consult de specialitate. La examenul obiectiv s-au constatat: icter mediu sclerotegumentar, hepatomegalie (diametru hepatic de 15 cm, marginea anterioară netedă, ușor sensibilă la palpare, suprafață regulată) și splenomegalie de gradul I. Explorările paraclinice au relevat:

- Leucocite – 4 000 leucocite/mm^3 cu limfocitoză 37%.
- ALT 1 240 U/l, AST 800 U/l.
- Bilirubinemie totală 10 mg/dl, din care fracțiunea directă este 5,6 mg/dl.
- Concentrație de protrombină – 80%.
- Examenul sumar de urină relevă prezența urobilinogenului și a pigmenților biliari.
- Explorări serologice: IgM anti-VHA prezent, IgM anti-HBc absent, AgHBs absent, Ac anti-VHC absenți.

Diagnosticul pozitiv: *hepatită virală acută tip A, cu debut de tip digestiv, formă medie, icterigenă, perioadă de stare, necomplicată.*

Bolnavul a fost internat în spital și s-a instituit repaus fizic, regim igieno-dietetic hidro-lacto-zaharat-vegetarian, cu supliment de lichide necarbogazoase, cu excluderea grăsimilor, prăjelilor și condimentelor; s-au administrat concomitent hepatoprotectoare (Silimarină – 3 comprimate/zi și LIV 52 – 2 comprimate/zi) și tratament simptomatic (metoclopramid).

În următoarele 12 zile pacientul a devenit anicteric, nu a mai acuzat tulburările digestive semnalate la debut, iar ficatul a revenit la dimensiunile normale. S-a decis externarea.

Pacientul a fost dispensarizat ulterior la 1, 3, 6, 12 luni de la externare (examen obiectiv, explorări paraclinice – transaminaze, bilirubinemie), datele obținute cu ocazia acestor vizite fiind în limitele normalului.

Forma severă:

Un pacient în vârstă de 31 de ani, cunoscut cu hepatită cronică de tip C de aproximativ 10 ani, consumator cronic de etanol (echivalentul a 50 ml alcool pur/zi, de aproximativ 8 ani), s-a prezentat în Clinica de Boli Infecțioase pentru apariția unei colorații gălbui a sclerelor și tegumentelor și emisie de urină hipercromă, simptome prezente de aproximativ 10 zile, pe care le-a ignorat

până la data consultului; pacientul a mai relatat medicului de gardă că prezintă gingivoragii de aproximativ 3 zile, disconfort gastric și astenie fizică marcată. Deși i-au fost recomandate de către medic, bolnavul nu a efectuat vaccinările contra VHA, respectiv VHB. Obiectiv s-au constatat: IMC – 18 kg/m^2, icter sclerotegumentar, hepatomegalie moderat sensibilă (diametru prehepatic 16 cm, consistență parenchimatoasă, margine rotunjită), splenomegalie de gradul 1. Explorările hematologice, biochimice și serologice au relevat:

– Hb – 10 g/dl.
– Leucocite – 3 300/mm^3 cu limfocitoză 45%.
– Trombocite 76 000/mm^3.
– ALT – 1 200 U/l, AST – 980 U/l.
– Bilirubinemie 17 mg/dl, cu componenta directă de 14 mg/dl.
– Concentrație de protrombină – 30%.
– Fosfatază alcalină – 120 UI.
– Gama-glutamiltransferază – 170 UI.
– Sumarul de urină relevă prezența urobilinogenului și a pigmenților biliari.
– IgM anti-VHA prezent, AgHBs negativ, IgM/IgG anti-HBc negativ, anti-VHC prezenți, ARN VHC – 2 180 copii/ml, test ELISA HIV negativ.

Pacientul a fost internat și s-a instituit tratament igieno-dietetic, hepatoprotector cu Silimarină – 3 comprimate/zi, Aspatofort – 2 fiole/zi în p.e.v. cu soluție glucozată, plasmă și vitamina K – 3 fiole/zi, i.m. În următoarele 10 zile s-au constatat accentuarea icterului (bilirubinemia a ajuns la 25 mg/dl), apariția pruritului tegumentar, persistența gingivoragiilor și echimoze la locul de administrare a p.e.v. Fitomenadiona și administrarea de plasmă proaspătă au reușit în final să controleze sindromul hemoragipar. Pacientul a fost externat după 29 de zile de spitalizare, fiind anicteric, având o concentrație a protrombinei de 65% și prezentând următoarele valori ale transaminazelor serice: ALT – 100 U/l, AST – 160 U/l. Bolnavul a fost sfătuit să se vaccineze contra VHB și să renunțe la consumul de alcool; pentru hepatita virală de tip A pacientul a fost dispensarizat timp de un an prin serviciul de zi. Testul ELISA HIV a fost repetat după 6 luni, rezultatul fiind negativ. S-a recomandat repetarea trimestrială a transaminazelor serice și monitorizarea anuală a valorilor ARN VHC.

Diagnosticul final: *hepatită virală acută tip A, formă icterigenă (colestatică) severă, necomplicată; hepatită cronică tip C; etilism cronic.*

Forma atipică:

Un copil în vârstă de 10 ani a fost adus de ambulanță la Unitatea de Primiri Urgențe a Spitalului Județean Craiova, acuzând de 24 de ore febră, vărsături și dureri abdominale intense, localizate în fosa iliacă dreaptă; examenul obiectiv a relevat: temperatură axilară de 38,5°Celsius, tegumente normal colorate, murmur vezicular prezent, fără modificări, tahicardie (100/min), apărare musculară în fosa iliacă dreaptă. S-a ridicat suspiciunea de apendicită acută și s-a recomandat efectuarea unor investigații paraclinice preoperatorii care au relevat:

– Hemoglobină – 12 g/dl.
– Leucocite – 4 200/mm^3 cu limfocitoză 35%.

– Uree și glicemie normale.

– Sumar de urină normal.

S-a intervenit operator și s-a excizat apendicele vermiform, mucoasa acestuia având un aspect congestiv.

Diagnosticul postoperator a fost de: apendicită acută formă congestivă.

După două zile de la intervenția chirurgicală s-a constatat apariția icterului sclerotegumentar și mărirea dimensiunilor ficatului. S-a solicitat un consult de boli infecțioase care a ridicat suspiciunea unei hepatite acute; au fost efectuate noi explorări hematologice și biochimice, dintre acestea reținându-se valorile crescute ale transaminazelor serice (ALT – 2 500 U/l, AST – 980 U/l) și detecția anticorpilor anti-VHA de tip IgM.

Sub tratament igieno-dietetic și suportiv evoluția cazului a fost favorabilă în următoarele 15 zile.

Diagnosticul final a fost de: *hepatită virală acută tip A, cu debut pseudo-apendicular, formă medie, icterigenă, necomplicată; convalescență post-apendicectomie.*

În următoarele 12 luni pacientul a fost dispensarizat prin serviciul de zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on Infectious Diseases, Hepatitis A Vaccine Recommendations. Pediatrics 2007;120:1,189-99.
2. Bauer M., Winning J., Kortgen A., Liver failure. Curr Opin Anaesthesiol 2005;18:111-16
3. Belalov I.A., Isaeva, O.V., Lukashev A.N., Recombination in hepatitis A virus: evidence for reproductive isolation of genotypes. J Gen Virol 2011;92:860,82.
4. Bell P.B., Fiore A.E., Hepatitis A virus (HAV). In Lelong Long S., Pickering K.L., Prober C.G. (eds.), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. Churchill Livingstone, 2008, p. 1157-62.
5. Benjamin R.J., Nucleic acid testing: update and applications. Semin Hematol 2001;38:11-16.
6. Bennett J.N., Pediatric Hepatitis A, eMedicine from WebMD, 2011. www.medscape.com [accesat 20.02.2012].
7. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J., Acute liver failure. Lancet 2010;376:190-201.
8. Bianco E., Stroffolini T., Spada E., et al, Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy 1995-2000: an update. Dig Liver Dis 2003;35:404-8.
9. Brundage S.C., Fitzpatrick A.N., Hepatitis A. Am Fam Physician 2006;73:2162-8,2169-70.
10. Centers for Disease Control and Prevention - Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-7).
11. Chung R.T., Kreek Schaefer E.A., Hepatology-Virology and Immunology of Hepatitis Viruses, CCO inPractice. inPractice.com, 2011 (accesat 25.06.2012).
12. CMIT, Hepatite virale A. In Pilly E., Maladies Infectieuses et Tropicales, 22eme ed. Vivactis Plus Edit., 2010, p. 353-54
13. Cohen J.I., Feinstone S., Purcell R.H., Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. J Infect Dis 1989;160:887-90.
14. Coursaget P., Leboulleux D., Gharbi Y., et al, Etiology of acute sporadic hepatitis in adults in Senegal and Tunisia. Scand J Infect Dis 1995;27:9-11.
15. Curry M.P., Chopra S., Acute viral hepatitis. In Mandell D., Bennett J.E., Dolin R. (eds.) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, p. 1577-92.
16. Dotzauer A., Feinstone S.M., Kaplan G., Susceptibility of nonprimate cell lines to hepatitis A virus infection. J Virol 1994;68:6064-68.

17. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H., Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. Science 1973;182:1026-28.
18. Fonseca J.C.F., Histórico das hepatites virais. Rev Soc Brasil Med Trop 2010;43(3):322-30.
19. Fujiwara K., Kojima H., Yonemitsu Y., et al, Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. Liver Int 2009;29:6,838-45.
20. Fujiwara K., Yokosuka O., Imazeki F., et al, Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. Hepatol Res 2003;25:124-34.
21. Gaertner S.J., Hepatitis A. In Frank J. Domino, 5-Minute Clinical Consult. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
22. Gaze R., Carvalho D.M. de, Tura L.F.R., et al, Ethical issues on experiments in anima nobile on hepatitis. Rev Assoc Med Bras [Online] 2011;57:5,488-94.
23. Germinario C., Lopalco P.L., Chicanna M., et al, From hepatitis B to hepatitis A and B prevention: the Puglia (Italy) experience. Vaccine 2000;18(Suppl.):S83-S85.
24. Gilroy R.K., Hepatitis A. eMedicine from WebMD, 2011, www.medscape.com [accesat 20.02.2012].
25. Hollinger F.B., Khan N.C., Oefinger P.E., et al, Posttransfusion hepatitis type A. JAMA 1983;250:2313-17.
26. Hollinger F.B., Ticehurst J.R., Hepatitis A Virus. In Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (eds.), Fields Virology, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p. 735-82.
27. Hollinger F.B., Emerson S., Hepatitis A virus. In Hollinger F.B. (ed.), Viral Hepatitis, 1st ed. Lippicott Williams & Wilkins, 2002, p. 1-42.
28. Huang Y-K., Tan D-M, Xie Y-T., et al, Randomized Controlled Study of Plasma Exchange Combined with Molecular Adsorbent Re-Circulating System for the Treatment of Liver Failure Complicated with Hepatic Encephalopathy. Hepato-Gastroenterol 2012;59(117) (Ahead of print, www.hepato-gastroenterology.org).
29. Inman R.D., Hodge M., Johnston M.E.A., et al, Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. Ann Intern Med 1986;105:700-3.
30. Karayannis P., Thomas H.C., Enterically Transmitted Viral Hepatitis: Hepatitis A and Hepatitis E. In Dooley J., Lok A.S., Burroughs A.K., Heathcote E.J. (eds.), Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System,12th ed. Blackwell Pub Ltd, 2011, p. 353-62.
31. Krugman S., Viral hepatitis: overview and historical perspectives. Yale J Biol Med 1976;49:199-203.
32. Lanford R.E., Feng Z., Chavez D., et al, Acute hepatitis A virus infection is associated with a limited type I interferon response and persistence of intrahepatic viral RNA. PNAS 2011;108:27,11223-28.
33. Lee W.M., Todd Stravitz R., Larson A.M., AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. Hepatology 2011,1-22.
34. Leikin E., Lysikiewicz A., Garry D., et al, Intrauterine transmission of hepatitis A virus. Obstet Gynecol 1996;88:690-91.
35. Lemon S.M., The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. Vox Sang 1994;67(Suppl. 4):19-23.
36. Lemon S.M., Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis and prevention. Clin Chemistry 1997;43 (8 B):1494-99.
37. Lemon S.M., Binn L.N., Antigenic relatedness of two strains of hepatitis A virus determined by cross-neutralization. Infect Immun 1983;42:418-20.
38. Lenz J., Hepatitis A - epidemiology, transmission and natural history. In Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. (eds.), Hepatology, A Clinical Textbook, 2nd ed.. Flying Publisher, 2010, p. 3-6.
39. Liu J.P., Nikolova D., Fei Y., Immunoglobulins for preventing hepatitis A (Rev). The Cochrane Library, John Wiley & Sons, Ltd., 2010.
40. Maclure P., Salman B., Management of Acute Liver Failure in Critical Care. ATOTW weekly 2012;251:1-9.
41. Mannucci P.M., Gdovin S., Gringeri A., et al, Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med 1994;120:1-7.
42. Margolis H.S., Nainan O., Identification of virus components in circulating immune complexes isolated during hepatitis A virus infection. Hepatology 1990;11:31-37.

43. McDuffie Jr. R.S., Bader T., Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1031-32.
44. Mele A., Stroffolini T., Palumbe F., et al, Incidence and risk factors for hepatitis A in Italy:public health indications from 10-year surveillance. J Hepatol 1997;26;743-47.
45. Muslu H., Viral hepatitis. In McNally P., GI/Liver Secrets Plus, 4th ed. Mosby Elsevier, 2010, p. 100-106.
46. Parry J.V., Mortimer P.P., The heat sensitivity of hepatitis A virus determined by a simple tissue culture method. J Med Virol 1984;14:3,277-83.
47. Peterson DA., Hurley TR, Hoff J.C., et al, Effect of chlorine treatment on infectivity of hepatitis A virus. Appl Environ Microbiol 1983;45:223-27.
48. Ping L.H., Lemon S.M., Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. J Virol 1992;66:208-16.
49. Purcell R.H., Emerson S.U., Animal Models of Hepatitis A and E. ILARJ 2001;42:2,161-77.
50. Reuben A., The Thin Red Line (Landmarks in hepatology). Hepatology 2002;36:3,770-73.
51. Robertson B.H., Jansen R.W., Khanna B., et al, Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. J Gen Virol 1992;73:1365-77.
52. Rosenblum L.S., Villarino M.E., Nainan O.V., et al, Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. J Infect Dis 1991;164:476-82.
53. Ryder S.D., Viral hepatitis. In Cohen J., Opal S.M., Powderly W.G. (eds.), Infectious diseases., 3rd ed. Mosby Elsevier, 2010, p. 408-22.
54. Salete de Paula V., Laboratory Diagnosis of Hepatitis A. Future Virology 2012;7(5):461-72.
55. Sanabria R.J., Demetriou A.A., Hepatic failure. In Cance W., Valentine R.J., Jurkovich G.J., Swanson S.J., Napolitano L.M., Pemberton J.H. (eds.), ACS Surgery: Principles and Practice, 6th ed. www.acs-surgery.com., 2007, Cap. 9, p. 1-17.
56. Schilsky M.L., Honiden S., Arnott L., Emre S., ICU Management of Acute Liver Failure. Clin Chest Med 2009;30:71-87.
57. Sharapov U.M., Hepatitis A. In Brunette G.W., Kozarsky P., Magill A.J. (eds.), CDC Health Information for International Travel, The Yellow Book. Oxford University Press, 2012, p. 173-79.
58. Sjogren M.H., Tanno H., FayO., et al, Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. Ann Intern Med 1987;106:221-26.
59. Skinhoj P., Mathiesen L.R., Kryger P., Faecal excretion of hepatitis A virus in patients with symptomatic hepatitis A infection. Ann Intern Med 1987;106:221-26.
60. Sood G.K., Conrad S.A., Luu L., et al, Acute Liver Failure. MedScape Refrence 2011; reference.medscape.com (accesat 01.07.2012).
61. Soucie J.M., Robertson B.H., Bell B.P., et al, Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. Transfusion 1998;38:573-79.
62. Stapleton J.T., Lemon S.M., Neutralization escape mutants define a dominant immunogenic neutralization site on hepatitis A virus. J Virol 1987;61:491-98.
63. Stravitz R.T., Kramer D., Management of acute liver failure. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:542-53.
64. Tassopoulos N.C., Papaevangelou G.J., Ticehurst J.R., et al, Fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees. J Infect Dis 1986;154:231-37.
65. Taylor R.M., Davern T., Munoz S., et al, Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence, Prognosis, and Outcomes. Hepatology 2006;44:1589-97.
66. Tong M.J., Farra N.S., Grew M.I., Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis 1995;171(Suppl. 1):S15-S18.
67. Tratschin J.D., Siegl G., Frosner G.G. et al, Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis A. III. Structural proteins. J Virol 1981;38:151-56.
68. Tsega E., Mengesha B., Hansson B.G., et al, Hepatitis A, B, and delta infection in Ethiopia: a serologic survey with demographic data. Am J Epidemiol 1986;123:344-51.

69. Vento S., Garofano T., Renzini C., et al, Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286-90.
70. Vog T.M., Wise M.E., Bell B.P., Finelli L., Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination. J Infect Dis 2008;197:1282-88.
71. Wasley A., Feinstone S.M., Bell B.P., Hepatitis A virus. In Mandell D., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, p. 2367-88.
72. Watson J.C., Sjogren M.H., Hepatitis A and E. In Schiff E.R., Maddrey W.C., Sorrell F.M. (eds.), Schiff's Diseases of the Liver, 11th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2012, p. 521-36.
73. Watson J.C., Fleming D.W., Borella A.J., et al, Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1993;167:567-71.
74. WHO (DCDSR), Hepatitis A, WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7, WHO/CSR Web site (accesat 05.05.2012).
75. Zuckerman A.J., The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In Deinhardt F., Deinhardt J. (eds.), Viral Hepatitis: Laboratory and Clinical Science. Marcel Dekker, New York, 1983, p. 3-32.
76. Zuckerman J.N., Zuckerman A.J., Hepatitis viruses. In Cohen J., Opal S.M., Powderly W.G. (eds.), Infectious diseases, 3rd ed. Mosby Elsevier, 2010, p. 1539-49.

HEPATITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITIC B

Florin Alexandru Căruntu, Valeriu Gheorghiță

Cuvântul autorilor: *Acest capitol a fost redactat în scop didactic după monografia „Hepatita acută și cronică cu virus hepatitic B. Coinfecția VHB-VHD", Editura Universitară „Carol Davila", București, 2012, scrisă de aceiași autori.*

Prezentare generală. Infecția cu virusul hepatitic B (VHB) reprezintă principala cauză de boală hepatică acută și cronică în întreaga lume. [1]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aproximativ o treime din populația globului a intrat în contact cu VHB, dintre care peste 350 milioane de persoane (5% din populația globului) au infecție cronică cu VHB, cu spectru evolutiv diferit, de la purtător inactiv la hepatită activă, ciroză hepatică, boală hepatică în stadiu terminal și carcinom hepatocelular (CHC). [2,3]. Anual, în întreaga lume se înregistrează peste 1 milion de decese prin insuficiență hepatică, ciroză și CHC cauzate de infecția cronică cu VHB. [4]

Hepatita acută cu VHB este o boală infecțioasă cu caracter endemoepidemic având în vedere căile de transmitere a virusului, asociind un risc variabil de cronicizare, în funcție de vârsta la momentul infecției și statusul imun al gazdei.

Persistența antigenului HBs (AgHBs) mai mult de 6 luni de la infecția acută cu VHB, în prezența fenomenelor inflamatorii intrahepatice, asociate cu grade diferite de necroză hepatocelulară și fibroză, definește hepatita cronică cu VHB.

Istoric. Termenul de *„hepatită"* a fost descris pentru prima dată în istoria medicinei de Hippocrates ca o boală *„produsă de bila neagră care se varsă în interiorul ficatului"*. [3]. Cu toate acestea, prima *„epidemie de icter"* a fost documentată de către Lürman în 1885 la angajații unui șantier naval din Bremen. Toate cazurile de icter înregistrate au avut o perioadă de incubație cuprinsă între 1 lună și 7 luni și proveneau din rândul muncitorilor vaccinați împotriva variolei, sursa probabilă a infecției fiind limfa umană din care a fost preparat vaccinul anti-variolic. [3,5]. În 1965, Blumberg și colaboratorii, studiind anticorpii împotriva unor lipoproteine serice la pacienții politransfuzați, au pus în evidență în serul unui aborigen australian o structură antigenică distinctă, denumită ulterior antigen Australia, astăzi cunoscut ca antigenul de suprafață al virusului hepatitic B. [3]. În 1970, Dane și colab. au vizualizat în serul pacienților cu hepatită B virionul complet sub forma unor particule sferice de 42 nm (particula Dane), iar, în 1972, Magnius și Espmark, folosind tehnici de imunodifuzie, au descris antigenul HBe (AgHBe), precum și anticorpii anti-HBe (Ac anti-HBe). Prezența AgHBe în serul bolnavilor cu infecție cronică cu VHB a fost ulterior recunoscută ca marker de replicare virală și infectivitate ridicată, similar ADN-ului viral. [3]

Etiologie. VHB, reprezentant al familiei *Hepadnaviridae,* este un virus cu genom ADN, noncitopatic, hepatotrop, care determină un tablou clinic heterogen mediat de răspunsul imun al gazdei, atât în cazul infecției acute, cât și cronice. [6]. După infecția celulei hepatice, genomul VHB este convertit la nivel intranuclear în ADN circular covalent închis (ADNccc). Acesta reprezintă matrița pentru transcripția ARN-ului mesager și pregenomic și este responsabil de reactivarea infecției virale la pacienții imunodeprimați purtători inactivi ai VHB sau cu antecedente de infecție VHB rezolvată. [7,8]

VHB prezintă caracteristici unice printre virusurile umane, respectiv capacitatea de producție a unor mari cantități de particule subvirale, la concentrații de până la 10^3-10^5 ori mai mari decât cea a virionilor compleți eliberați simultan. [5,9]. Virionul complet are formă sferică și diametru de 42 nm, fiind constituit din anvelopă externă cu structură lipidică și nucleocapsidă. [Fig. 1] [10,11]. Particulele subvirale au formă sferică sau filamentoasă, cu diametru de 20-22 nm, sunt neinfecțioase prin absența nucleocapsidei și sunt constituite din fracțiuni cu lungime variabilă de AgHBs și lipide provenite din membrana hepatocitară. [5,9]. Aceste struc-

turi subvirale sunt implicate în mecanismele de scăpare imună a VHB prin fixarea anticorpilor anti-HBs (Ac anti-HBs) și eludarea răspunsului imun umoral. [10]

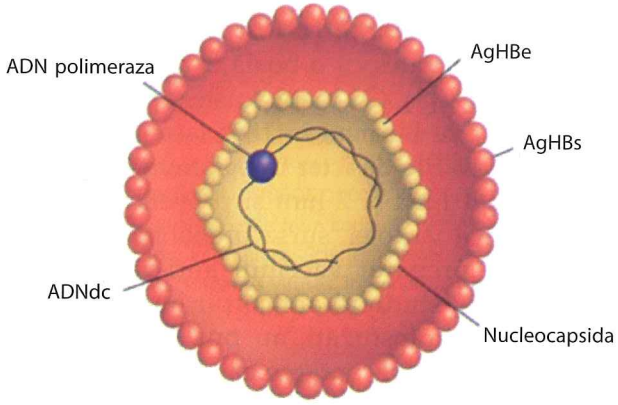

Fig. 1. Structura VHB. [11]

I. Structura VHB. VHB este un virus de dimensiuni mici, comparativ cu alte virusuri umane, dublu anvelopat, constituit din:

- *Anvelopa externă* (învelișul), reprezentată de un bistrat lipidic în care se găsesc ancorate în proporții diferite 3 glicoproteine de înveliș corespunzătoare AgHBs. [5,9]. Virusul dobândește învelișul extern la nivelul reticulului endoplasmatic (RE) în timpul procesului de „înmugurire". Particulele virale nou formate sunt transportate pe căile secretorii prin RE și aparatul Golgi pentru definitivarea proceselor de asamblare virală înainte de eliberarea extracelulară. [12]
- *Nucleocapsida* (core), cu diametru de 27 nm și conformație icosaedrică, este formată din:
  - *capsida* (anvelopa internă genomică), cu structură fosfoproteică, conține antigenul core (de miez) al virusului B (AgHBc) și 2 proteine nonstructurale: antigenul e (AgHBe) și proteina x (AgHBx); [5,9,13]
  - *miezul* (regiunea centrală) conține genomul viral (ADN-ul VHB) și polimeraza VHB.

II. Elementele structurale ale VHB:

- *Genomul viral.* Genomul viral este reprezentat de un ADN circular, parțial dublu catenar (ADNdc), deschis, cu lungime de aproximativ 3,2 kilobaze (kb). Lanțul de ADN viral antisens (negativ) este complet și reprezintă lungimea totală a genomului, în timp ce lanțul de ADN complementar sens (pozitiv) este incomplet și reprezintă cca două treimi

din secvența genomului. Genomul VHB conține patru gene parțial suprapuse, asimilate celor patru cadrane deschise de citire (ORF, *open reading frame*), denumite S (*surface*), P (*polymerase*), C (*core*) și X (HB*x protein*), în funcție de proteinele pe care le codifică. [10]

Gena S codifică sinteza proteinelor de anvelopă (AgHBs) și are un singur ORF care, din punct de vedere structural și funcțional, este divizat în trei regiuni distincte (preS1, preS2 și S), separate prin trei codoni start. [10,14]. În funcție de locul unde se inițiază transcripția se produc două lanțuri de ARN mesager. Inițierea transcripției la nivelul regiunii pre-S1 produce un lanț de ARNm de 2,4 kb, care codifică sinteza AgHBs-L, în timp ce inițierea transcripției la nivelul regiunii pre-S2 produce un lanț de ARNm de 2,1 kb, care codifică sinteza AgHBs-M și AgHBs-S. [20,21]. Din punct de vedere structural, cele trei tipuri de AgHBs (L, M și S) au un domeniu C-terminal comun, cu extensii variabile de aminoacizi la nivelul regiunii N-terminale și conțin 3 determinanți antigenici primari: *a, d* sau *y* și *w* sau *r,* care dau naștere la 4 serotipuri diferite: *adw, ayw, adr, ayr.* [7]. Epitopul „a" este comun tuturor serotipurilor, cu reactivitate de grup, este întâlnit la toate izolatele de AgHBs și reprezintă ținta primară a anticorpilor anti-HBs neutralizanți rezultați în urma vaccinării. Astfel, vaccinarea anti-VHB conferă protecție pentru infecția cu toate genotipurile VHB. AgHBs prezent în particulele subvirale circulante sferice și filamentoase joacă un rol de „burete" care fixează Ac anti-HBs și limitează răspunsul imun umoral anti-VHB prin complexarea anticorpilor neutralizanți. [14]. Este important de menționat că ORF-ul S este în totalitate suprapus peste ORF-ul P. Astfel, mutațiile în regiunea ORF-P induse de terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) pot determina secundar mutații în regiunea ORF-S, cu schimbări în secvența de aminoacizi a AgHBs. Modificările rezultate în structura AgHBs pot conduce la scăderea afinității Ac anti-HBs și pot favoriza apariția mutantelor VHB de scăpare vaccinală. [12]

Gena C are un singur ORF, divizat în regiunile precore și core. ORF-C prezintă 2 codoni start de inițiere a transcripției și, în funcție de locul unde este inițiată transcripția (regiunea precore sau core), se codifică AgHBe sau proteina core (AgHBc). [15]

Gena P, cea mai mare ca lungime, are un singur ORF, care ocupă majoritatea genomului viral și codifică sinteza proteinei P cu multiple funcții (revers transcriptază ARN-dependentă, ADN polimerază ADN-dependentă, RNA-za H), esențiale în procesul de replicare virală. [7,13]

Gena X are un singur ORF, care codifică sinteza AgHBx, proteină nonstructurală, cu multiple funcții: transducția semnalului, rol transcripțional, repararea ADN-ului viral și inhibiția degradării de proteine. De asemenea, este deja stabilit că AgHBx este necesar în producerea infecției cu VHB in vivo și poate contribui la potențialul oncogenic al VHB. [15]

• *Proteinele virale.* În cadrul procesului de replicare virală se produc 7 proteine virale, cu roluri multiple structurale, enzimatice și imunomodulatorii. Au fost descrise următoarele proteine virale: 3 glicoproteine de suprafață (AgHBs-L, AgHBs-M și AgHBs-S); proteina de capsidă (AgHBc); AgHBe, proteina cu rol reglator, secretată extracelular; polimeraza VHB și proteina x reglatoare (AgHBx). [14]

AgHBs-L deține domeniul de recunoaștere a receptorului specific de la nivelul hepatocitului și are rol structural esențial pentru morfogeneza virală. Se regăsește la nivelul anvelopei virionului complet și într-o proporție redusă în structura particulelor subvirale. Prezența în cantitate mică la nivelul particulelor subvirale, sau chiar absența sa, previne competiționarea cu particulele virale complete pentru receptorii specifici ai membranei hepatocitelor.

AgHBs-M are de asemenea rol structural, neesențial pentru morfogeneza virală. Este un constituent atât al anvelopei particulelor virale complete, cât și al particulelor subvirale sferice și filamentoase.

AgHBs-S reprezintă constituentul principal al învelișului virionului, precum și al particulelor subvirale, fiind esențial pentru morfogeneza virală.

Pol-VHB este o proteină multifuncțională, cu 832 de aminoacizi (aa), organizată în patru domenii distincte, începând de la capătul aminoterminal, cu proteina terminală (PT), urmată de proteina „spacer", revers transcriptaza (RT) și ribonucleaza H (RNA-za H) la capătul carboxi-terminal. [5,9,10]. PT și proteina „spacer" sunt specifice polimerazei VHB, nefiind înrudite filogenetic cu polimeraza altor virusuri. [10]. PT sau „domeniul primer" este implicată în sinteza lanțului ADN negativ și în procesul de împachetare a nucleocapsidei virale. VHB, similar altor virusuri, folosește ca primer pentru inițierea sintezei de ADN o secvență proteică în loc de clasicul ARN sau ADN. În mod specific, un reziduu tirozinic de la nivelul domeniului proteinei terminale acționează ca primer și se leagă covalent de primul nucleotid al secvenței de ADN viral antisens. [10]. Proteina „spacer" are rol de ligand între PT și domeniul catalitic activ al polimerazei virale. Spre deosebire de PT și proteina „spacer", RT și RNA-za H prezintă regiuni înrudite structural cu alte polimeraze virale. [10]. RT catalizează sinteza genomului viral și deține asemănător retrovirusurilor secvența YMDD situată în regiunea centrală a situsului catalitic activ. [14]. Domeniul RT este divizat în 7 subdomenii notate de la A la G. Subdomeniul C conține situsul catalitic activ al enzimei (situsul de polimerizare) și reprezintă ținta medicamentelor cu acțiune antivirală directă. Din punct de vedere conformațional, Pol-VHB este similară cu alte polimeraze virale, având o reprezentare asemănătoare mâinii drepte („right-handed structure"), cu degete, palmă și police („fingers, palm and thumb regions"). [10]. RNA-za H, ultimul domeniu al Pol-VHB, are

rol de hidrolază și degradează lanțul de ARNpg după sinteza catenei de ADN negativ pentru a permite sinteza prin complementaritate a lanțului de ADN pozitiv. [9,14]

AgHBc, component al nucleocapsidei virale, este constituit din 183 de aa și conține domeniile de asamblare și legare a acizilor nucleici. AgHBc deține atât rol structural, cât și funcțional prin legarea și împachetarea secvenței de ARNpg împreună cu Pol-VHB, formând nucleocapsida imatură, etapă esențială pentru declanșarea sintezei ADN-ului viral și maturarea nucleocapsidei. [12]. Nucleocapsida virală matură poate urma două căi: anveloparea în RE și eliberarea la suprafața celulei ca particule virale nou formate sau reciclarea intranucleară pentru formarea noilor molecule de ADNccc și menținerea nivelului de ADN viral intranuclear. [5,7,9]

AgHBe, sau proteina pre-core, este o proteină solubilă, nonstructurală, secretată extracelular, cu rol imunomodulator de tip imunotolerogen. Absența acestei proteine nu afectează morfogeneza și capacitatea de infectivitate a virusului. Prezența AgHBe se asociază cu niveluri ridicate ale ADN VHB și infectivitate crescută. Cu toate că AgHBe nu este necesar pentru infecția sau replicarea virală, pare a fi implicat în mecanismele de persistență virală și cronicizare la nou-născuții din mamele cu HCB AgHBe pozitiv. [10,12,14]. După translația ARNm precore-core, proteina precore rezultată este transportată la nivelul RE. La acest nivel are loc procesarea posttranslațională pentru formarea AgHBe matur, care, ulterior, este secretat extracelular ca proteină monomer. Aproximativ 20%-30% din AgHBe matur sintetizat este reținut intracitoplasmatic, unde antagonizează căile de semnalizare ale receptorilor Toll-like (Toll-like Receptors – TLR) și contribuie la supresia răspunsului imun înnăscut. [12]. Mutațiile pre-core sau core promoter de la nivelul genei C induc apariția unui codon stop sau blocarea inițierii transcripției, cu lipsa de sinteză a AgHBe. Infecția cu aceste mutante virale fenotip AgHBe negativ se asociază cu forme severe sau fulminante de hepatită acută cu VHB sau forme cronice rapid progresive către ciroză prin pierderea rolului tolerogen al AgHBe. [14]

AgHBx, proteină nonstructurală, nesecretată extracelar, are rol de reglator al replicării virale (având activitate de transactivator) și pare a fi esențial pentru infectivitatea in vivo. Au fost descrise rolurile carcinogenetic și de inducere a apoptozei la nivelul celulelor infectate viral. [14,15]

III. Ciclul de replicare a VHB. Modelul de replicare a VHB se bazează pe o strategie unică printre virusurile ADN, dar specifică retrovirusurilor. În prima etapă, are loc revers transcripția catenei ADN antisens de pe un intermediar ARN pregenomic, sub acțiunea ADN polimerazei ARN-dependente. Ulterior, este transcrisă catena de ADN complementar sub acțiunea aceleiași enzime, ADN polimeraza ADN-dependentă.

[13,16]. Replicarea VHB are loc aproape exclusiv la nivelul hepatocitelor, cu toate că niveluri foarte scăzute de replicare au fost detectate și în alte sedii anatomice: limfocite, glomeruli renali și celule pancreatice. [7,17]. Specificitatea VHB pentru celula hepatică pare a fi explicată, cel puțin parțial, de prezența receptorilor specifici de pe suprafața hepatocitelor. [17]. A fost identificat receptorul specific al VHB de la nivelul hepatocitului, respectiv polipeptidul cotransportor pentru sodiu/taurocolat (NTCP – sodium/taurocholate cotransporting polipeptide). [18]

De la momentul infecției virale, în cadrul ciclului de replicare virală au fost descrise mai multe etape, începând cu pătrunderea virionilor în torentul sanguin, atașarea de receptorii de suprafață ai celulelor țintă (hepatocite), penetrarea intracelulară, decaspsidarea și eliberarea intracitoplasmatică a ADN-ului viral parțial dublu-catenar, penetrarea intranucleară a ADN VHB, formarea ADNccc, transcripția lanțurilor de ARNm, translația proteinelor virale, sinteza ADN-ului viral prin reverstranscripția ARNpg, împachetarea nucleocapsidei, anveloparea cu proteinele de suprafață (AgHBs L, M, S) și, în final, eliberarea în circulație a noilor virioni. [19]

ADNcc este prezent în nucleul hepatocitelor infectate sub forma unor „minicromozomi" foarte stabili și rezistenți la acțiunea terapiilor antivirale care inhibă revers transcriptaza virală. [17]. Fiecare celulă infectată conține între 1-50 de copii de ADNccc și are un timp de înjumătățire de 33-50 de zile. [7,17,19]. Menținerea pool-ului de ADNccc intranuclear are loc prin reimportarea nucleară a noilor nucleocapside rezultate în urma replicării virale. [7,17]. Există o serie de controverse legate de persistența ADNccc în timpul diviziunii celulare, întrucât există studii efectuate la marmotă, care sugerează că moleculele de ADNccc sunt prezervate în timpul mitozei celulare și, astfel, sunt transmise la celulele fiice. [17]. Calea urmată de nucleocapsida virală, de a se reimporta la nivel nuclear sau de a se anvelopa, este dependentă de concentrația de AgHBs la nivelul RE, existând un fenomen de feed-back negativ. [7]. Cantitatea de AgHBs sintetizată este proporțională cu nivelul de ADNccc intranuclear, întrucât acesta reprezintă matrița pentru ARN-ul mesager al AgHBs. [7]. Astfel, scăderea concentrației de ADNccc în timpul terapiei antivirale va determina reimportarea preferențială la nivel nuclear a noilor nucleocapside mature rezultate în cadrul procesului replicativ, cu producția suplimentară de ADNccc. [7]. O singură copie de ADNccc intranuclear este suficientă pentru producția unui virion complet de către celula infectată. [7]. ADNccc are un rol semnificativ în reluarea replicării virale după oprirea terapiilor antivirale curente, în reactivarea bolii hepatice după întreruperea tratamentului imunosupresor, precum și în hepatita de novo la pacienții transplantați cu grefă provenită de la donor AcHBc IgG pozitiv. [10]. O altă caracteristică importantă a ADNccc este capacitatea de arhivare a mutațiilor de rezistență la analogii nucleozidici

și nucleotidici, care poate contribui la apariția variantelor virale multidrog-rezistente. [10]

Integrarea ADN VHB

ADN-ul viral se integrează la nivelul genomului celular în timpul infecției cronice prin inserția la întâmplare în ADN-ul celulei gazdă, sub acțiunea unor procese celulare, în timpul etapei de reparare a lanțului ADN parțial dublu catenar intranuclear. [7,17]. Spre deosebire de retrovirusuri, ADN-ul viral integrat nu are rol replicativ, ceea ce poate face acceptată concepția de „clearance" viral complet la nivel celular. [7]. Totuși, aceste molecule de ADN integrat au rol extrem de important, dar incomplet definit, în carcinogeneză, întrucât a fost identificat prin tehnici de hibridizare Southern Blot în celulele tumorale din hepatocarcinoamele cu triger VHB.[7,17]

Variante moleculare ale VHB

Pentru VHB au fost descrise 10 genotipuri, cele mai cunoscute fiind primele 8 (notate de la A la H), celelalte 2 (I și J) fiind limitate la un areal geografic restrâns. [20]. Din punct de vedere structural, genotipurile VHB sunt diferite în secvența de nucleotide cu circa 8%, au răspândire geografică, patogenitate și rate de rezistență variabile la analogii nucleozidici și nucleotidici, precum și răspunsuri moderat diferite la terapia antivirală cu Interferon. [7]

În afara anchetelor epidemiologice, cunoșterea genotipurilor este importantă și din alte puncte de vedere, având în vedere istoria naturală și răspunsul la tratament, diferite în funcție de genotipul implicat [20,21]:

- Genotipul B este asociat cu o boală mai puțin activă, cu o rată de progresie mai lentă a bolii și incidență mai mică a carcinomului hepatocelular (CHC) comparativ cu genotipul C.
- Genotipul C se asociază cu un risc crescut de ciroză și CHC.
- Genotipurile A și B răspund mai bine la terapia cu IFN decât genotipurile C și D.
- Genotipul F, mai rar întâlnit, se asociază cu forme fulminante de hepatită acută.

În lumina datelor existente, asociațiile internaționale de hepatologie nu recomandă testarea de rutină a genotipului viral anterior inițierii tratamentului antiviral în hepatita cronică cu VHB. [21]. România prezintă o situație epidemiologică particulară în ceea ce privește prevalența genotipurilor VHB. Conform rezultatelor studiului de genotipare VHB efectuat în România (2004), majoritar este răspândit genotipul D (83,2% fie genotip D, fie genotip D asociat cu alte genotipuri) și într-o proporție mai mică genotipul A, mai ales în regiunea vestică a țării. [22]

Heterogenitatea secvențelor nucleotidice ale VHB este rezultatul erorilor de copiere din timpul ciclului de replicare virală, proces desfă-

șurat sub acțiunea revers transcriptazei virale care nu deține rol de exonuclează. [7]. Aceste variante virale au la bază una sau mai multe mutații la nivelul genelor VHB: inserții, deleții, substituții, duplicări și rearanjări de nucleotide virale. Rata erorilor de copiere sub acțiunea polimerazei este dificil de cuantificat, însă acumularea netă de mutații pentru VHB a fost măsurată la aproximativ 8×10^{-5} mutații/nucleotid/an. [7]. Toate cele patru seturi genice virale pot fi supuse acestor „schimbări", însă numai o parte din ele are implicații clinice care merită a fi cunoscute.

Cea mai mare importanță din punct de vedere clinic o au două categorii de mutații: pre-core și core promoter, care dau naștere unor fenotipuri VHB nesecretante de AgHBe. [7,23]. Aceste mutații se acumulează frecvent la pacienții cu infecții cronice prelungite. Deși pot exista mai multe localizări potențiale ale mutațiilor în regiunea pre-C a genei C, mutația cel mai des întâlnită la asemenea pacienți este substituția unei singure baze (A în loc de G), care are loc în mod obișnuit la nivelul codonului 286. [24]. Această substituție de baze determină înlocuirea codonului TGG (al Triptofanului) cu un codon stop TAG care blochează traducerea AgHBe. [23]. O altă mutație poate apărea la nivelul regiunii de inițiere a transcripției genei pre-C și are ca rezultat lipsa inițierii traducerii AgHBe și apariția de fenotipuri virale fără AgHBe. [23]. Aceste „mutante" virale pot coexista cu virusul „sălbatic" la același pacient și par a reprezenta un „mecanism de scăpare imună" sub presiunea de selecție a răspunsului imunologic al gazdei. Pacienții infectați cu astfel de variante virale au tendința de a prezenta forme acute de infecții severe sau fulminante, sau forme cronice severe, rapid evolutive spre ciroză hepatică și decompensare. [23]. Totuși, par a fi asociate cu risc scăzut de hepatocarcinom. [7]. A doua categorie importantă de variante ale VHB o reprezintă mutațiile la nivelul determinantului *a* comun al AgHBs, sau mutațiile de „scăpare imună". [7,23]. Aceste mutații alterează epitopul umoral imunodominant al AgHBs de la nivelul virionului și permit „scăparea" virusului de imunitatea indusă postvaccinal. [7]. O sursă a acestor mutații poate fi reprezentată de suprapunerea secvenței care codează determinantul antigenic comun *a* din gena S cu secvența care codează situsul catalitic activ al polimerazei din gena P. Astfel, mutațiile apărute la nivelul revers transcriptazei, sub presiunea de selecție a analogilor nucleozidici și nucleotidici, pot determina modificări ale determinantului *a*, cu apariția de variante virale neacoperite de imunitatea postvaccinală anti-VHB. [7]

Epidemiologie. Prevalența și incidența infecției cu VHB este variabilă în raport cu diferite zone geografice ale globului. Cu toate acestea, aproximativ 75% din populația din întreaga lume trăiește în zonele cu prevalență ridicată. [14]. Pentru infecția cronică cu VHB sunt recunoscute 3 zone de endemicitate [Fig. 2] [2,25,26]:

• *zona de endemicitate joasă,* cu portaj AgHBs de la 0,1 până la 2% și AcHBs 4-6%, cuprinde America de Nord, Europa de Vest, Australia și Noua Zeelandă;

• *zona de endemicitate medie,* cu portaj AgHBs de 2-7% și AcHBs 20-55%, cuprinde bazinul Mediteranean, Europa de Est, Asia centrală, Japonia, America de Sud. Epidemiologic, România face parte din zona de endemicitate medie;

• *zona de endemicitate ridicată,* cu portaj AgHBs de 8-20% și AcHBs 70-95%, interesează sud-estul Asiei, China, Africa sub-sahariană, insulele din Pacific.

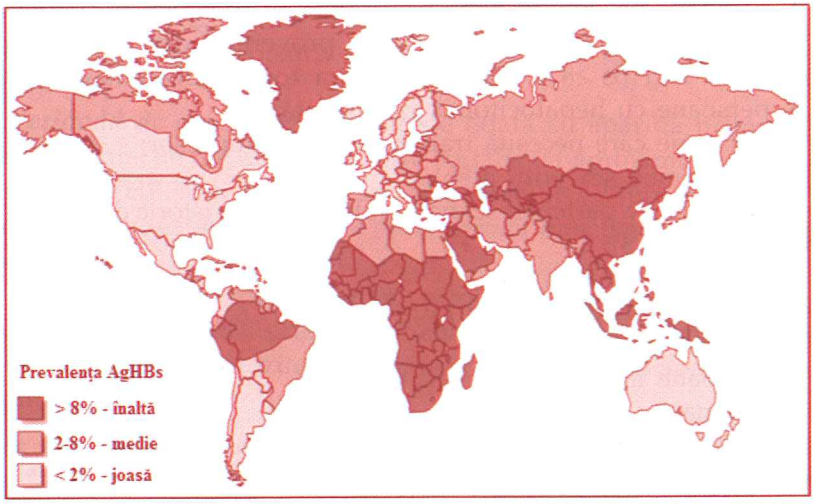

Fig. 2. Distribuţia geografică a infecţiei cu VHB (2006). [2]

Sursa de infecție este umană, fiind reprezentată de persoanele cu infecție acută sau cronică, aparentă sau inaparentă clinic. Virusul a fost detectat în toate secrețiile și excrețiile organismului, dar capacitatea infectantă a acestora este dependentă de concentrația virală existentă. [2]. Cel mai frecvent, transmiterea infecției cu VHB este asociată în grade diferite cu expunerea parenterală sau mucoasă la sânge, lichid seminal, secrații cervicovaginale, fluide menstruale și salivă infectate. [2,5]

Receptivitatea la infecție este generală, exceptând persoanele deja imunizate prin vaccinare sau postinfecțios.

Factorii de risc pentru infecția cu VHB includ: expunerea la sânge sau produse de sânge infectate și instrumentar contaminat, contactul sexual neprotejat (transmiterea orizontală) și expunerea perinatală (transmiterea verticală). [2]. Este definită o serie de grupuri populaționale la risc de a dobândi infecția cu VHB [2,25,26]:

- personalul medico-sanitar;
- persoanele instituționalizate, cu handicap mental și îngrijitorii acestora;
- pacienții care necesită transfuzii frecvente de sânge sau produse de sânge;
- pacienții hemodializați;
- utilizatorii de droguri i.v.;
- promiscuitatea heterosexuală și homosexualitatea.

Se indică screening-ul infecției cu VHB tuturor persoanelor aparținând diferitelor grupuri populaționale aflate la risc de dobândire a infecției cu VHB prin diferite căi de transmitere [21]:

- persoane născute în zone geografice cu prevalența AgHBs ≥2%;
- persoane nevaccinate, cu părinți provenind din zone geografice cu prevalența AgHBs ≥8%, născute în afara zonei, nevaccinate;
- persoane cu hepatocitoliză persistentă;
- persoane care necesită tratament imunosupresor;
- MSM (men sex with men);
- persoane cu parteneri sexuali multipli sau cu istoric de boli cu transmitere sexuală (BTS);
- deținuți;
- consumatori de droguri i.v.;
- pacienți dializați;
- persoane infectate HIV sau VHC;
- sarcină;
- membrii familiei, contacții familiali și contacții sexuali ai unui pacient infectat cu VHB.

Căile de transmitere a infecției cu VHB: VHB are o rezistență crescută în mediul înconjurător, pastrându-și viabilitatea pe suprafețe cel puțin 7 zile. De asemenea, are o infecțiozitate ridicată, fiind de 100 de ori mai infecțios decât HIV. [2]. Transmiterea infecției cu VHB recunoaște 3 modalități principale: parenterală, sexuală și verticală:

- *calea parenterală,* prin expunerea percutanată sau mucoasă la sânge sau derivate de sânge infectate (cu excepția albuminei și imunoglobulinelor), la instrumentar medical (ace, endoscop, aparatură de hemodializă, instrumentar chirurgical și stomatologic) sau nemedical (truse de manichiură, pedichiură, lame de ras, ace folosite pentru tatuaje și piercing) contaminate. Consumul de droguri pe cale intravenoasă reprezintă una din cele mai importante mijloace de transmitere a infecției cu VHB în regiunile cu endemicitate scăzută;
- *calea sexuală,* prin intermediul secrețiilor genitale (lichid seminal, fluide cervicovaginale și menstruale), reprezintă astăzi principalul mod de transmitere a infecției cu VHB în țările dezvoltate (cu endemicitate redusă). Este estimat că transmiterea sexuală este responsabilă de aproximativ 30% din cazurile de infecție acută cu VHB în SUA;[26]

• *calea verticală* (de la mamă la făt) variază în funcție de regiunea geografică, fiind majoritară (90%) în țările subdezvoltate cu endemicitate înaltă, asociată cu o rată crescută de cronicizare a infecției la făt, de cca 90%. [26]. Infecția se produce obișnuit în timpul travaliului, cel mai probabil prin expunerea fătului la sângele matern, în momentul trecerii prin filiera pelvigenitală. Cu toate acestea, nașterea prin cezariană nu elimină în totalitate riscul transmiterii perinatale a infecției cu VHB. [26]. Un alt mod de transmitere recunoscut este în perioada postnatală prin laptele matern. Este posibilă și transmiterea intrauterină, transplacentară, aceasta fiind responsabilă, se pare, de maxim 10% din infecțiile cu VHB transmise vertical. [26]. Riscul de transmitere este variabil cu gradul de replicare virală la mamă, atingând un maxim în fazele intens replicative ale infecției (mamele cu AgHBe pozitiv transmit infecția la făt într-un procent de cca 90%). [23]

Perioada de contagiozitate începe odată cu apariția primului marker seric de infecție cu VHB, respectiv AgHBs, la aproximativ 6 zile după expunerea la VHB, și se continuă în mod obișnuit 1-2 luni în infecția acută cu evoluție spre rezolvare, sau pe toată durata infecției în formele cronice de boală.

Imunitatea după infecția acută „rezolvată" (vindecată) este asigurată de prezența Ac anti-HBs, singurii anticorpi protectori cu acțiune specifică virusului B. Aceștia reprezintă și singurii anticorpi care apar după vaccinarea anti-VHB.

Patogenie. Interacțiunea dintre virus și răspunsul imun al gazdei definește evoluția unei infecții virale și patogeneza bolii. [6,27]

Imunopatogeneza infecției cu VHB are la bază o serie de particularități ale VHB: replicarea și diseminarea VHB după momentul infecției are loc cu întârziere (ADN-ul viral devine detectabil în ser după primele 4-7 săptămâni de la inoculare), absența simptomelor în faza precoce a infecției acute și capacitatea de a persista la nivelul gazdei, cu producția unor cantități foarte mari de proteine virale (AgHBs și AgHBe). [28,29]

Întrucât VHB este un virus noncitopatic, răspunsul imun al gazdei definește evoluția bolii hepatice de la infecția virală acută, cu forme diferite de severitate, la infecția cronică, cu diversele faze de evoluție: imunotoleranță, activare imună (clearance imun), purtător inactiv și reactivare imună. [27]. La peste 95% din adulții imunocompetenți are loc debarasarea spontană de virus cu hepatită acută autolimitată, prin intermediul unui răspuns imun viguros, policlonal și multispecific, umoral și celular. [5]. Cu toate acestea, infecția nou-născutului în perioada perinatală este urmată de persistența și cronicizarea infecției în cca 90% din cazuri. [30]

Răspunsul imun înnăscut (nonadaptativ). Pătrunderea unui patogen la nivelul unei gazde mamifere, după străbaterea barierelor anatomice, este urmată la câteva ore de declanșarea răspunsului imun înnăscut prin activarea receptorilor citoplasmatici (TLRs) de recunoaștere a pattern-ului molecular asociat patogenului (PAMP). [27]. Acești receptori intracelulari recunosc anumite componente virale (ADN viral, ARN dublu catenar, ARN monocatenar și glicoproteine de suprafață) și declanșează prin intermediul TLRs producția IFN de tip I cu rol primordial în controlul precoce al replicării virale. [28]. Componenta celulară majoră a răspunsului imun înnăscut este reprezentată de celulele natural killer (NK) capabile de recunoașterea și distrugerea celulelor infectate viral. Toate aceste mecanisme imune contribuie la controlul inițial al infecției într-o manieră nonspecifică și fără o memorie imunologică pe termen lung. [27,28]

Răspunsul imun dobândit (adaptativ). Acest tip de răspuns este specific patogenului implicat (secvență antigenică sau epitop) și este mediat de răspunsul imun umoral – limfocitele B – și celular – limfocitele T – interconectate de celulele prezentatoare de antigen (CPA), cel mai frecvent celulele dendritice (CD). În general, un răspuns imun viguros de tip celular, mediat de limfocitele T, se asociază cu eliminarea infecției virale și rezoluția bolii, în timp ce un răspuns slab sau defectuos se asociază cu cronicizarea infecției și progresia bolii. [27]

I. Răspunsul imun în infecția acută cu VHB. În cadrul infecției acute cu VHB nu se declanșează un răspuns imun înnăscut robust, fapt care explică și paucitatea simptomelor pseudogripale la pacienții cu hepatită acută virală și/sau după reactivarea infecției cronice. Această particularitate imunologică poate fi atribuită strategiei de replicare a VHB într-o manieră care evită activarea mecanismelor de semnalizare celulară cu absența producției IFN-Iα și β, spre deosebire de virusul hepatitic C, care declanșează un răspuns imun mediat de IFN-I. [27,28,30,31]. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de infecție acută cu VHB la adult evoluează către rezoluția bolii și clearance viral spontan. Pentru controlul replicării virale sunt activate alte elemente ale sistemului imun înnăscut, respectiv celulele Kupffer, celulele T NK (TNK) și CD, care secretă o serie de citokine cu efecte proinflamatorii și antivirale. [27,30-34]

Răspunsul imun dobândit (adaptativ) apare cu întârziere în infecția acută cu VHB (la mai multe săptămâni de la momentul infecției), cu toate că limfocitele T sunt activate încă din faza de incubație a bolii. [27]. Acest tip de răspuns cuprinde un sistem de celule efectoare care mediază dezvoltarea imunității anti-VHB. Limfocitele T CD4 dețin un rol important în imunitatea adaptativă, fiind puternic secretante de citokine și activatoare ale limfocitelor T citotoxice CD8 și limfocitelor B producătoare de anticorpi. [6,35]. Răspunsul imun umoral se asociază cu un pattern

specific al apariției anticorpilor serici, cu rol în diagnosticul infecției cu VHB. [30]. Ac anti-HBc de tip IgM devin detectabili în prima lună după apariția AgHBs, cu cca 1-2 săptămâni anterior creșterii transaminazelor, și sunt primii anticorpi identificați. [5]. Anticorpii anti-HBe (Ac anti-HBe) reprezintă un semn precoce de autolimitare a infecției acute cu VHB, în timp ce Ac anti-HBs devin detectabili târziu în faza acută, odată cu scăderea și dispariția titrului AgHBs circulant. [27,30]. Prezența Ac anti-HBs (obișnuit la un titru peste 10 UI/ml) reflectă protecția imună anti-VHB, atât după infecția naturală, cât și după vaccinare. [30]

Leziunile hepatice mediate de limfocitele T citotoxice (LTc) specifice VHB sunt amplificate de chemokine, neutrofile și trombocite, care mediază recrutarea altor celule efectoare imune la nivelul parenchimului hepatic (NK, TNK, limfocite B, T, macrofage, monocite, CD). Ca urmare a acestor interacțiuni imune, se eliberează citokine cu rol antiviral (IFN-γ), care determină eliminarea virusului din hepatocitele infectate și rezoluția infecției fără insuficiență hepatică acută. [27]

În infecția cu VHB apare o serie de leziuni tisulare mediate prin complexe imune antigen-anticorp (AgHBs, Ac anti-HBs, fracțiuni ale complementului, IgM, IgG, IgA și fibrină), exprimate clinic prin manifestările extrahepatice din infecția acută cu VHB. Depunerea de complexe imune la nivelul endoteliului vascular poate produce în faza prodromală a hepatitei acute cu VHB un tablou clinic asemănător celui din boala serului, cu rash, angioedem, febră și artrită. Manifestări extrahepatice mediate de complexe imune pot fi prezente și în infecția cronică cu VHB: glomerulonefrita cu sindrom nefrotic, poliarterita nodoasă și, mai rar, crioglobulinemia mixtă esențială. [13]

II. Răspunsul imun în infecția cronică cu VHB și mecanismele de persistență virală. Mecanismele de persistență virală nu sunt pe deplin elucidate, însă se consideră a fi multiple: supresia imună specifică infecției cu VHB, peristența genomului viral sub formă de ADNccc intranuclear și/sau infecția unor sedii „privilegiate" imunologic. [36]. Un rol central în imunopatogeneza infecției cu VHB îl deține limfocitul T. Rolul primordial al celulelor T este sugerat de răspunsul antiviral puternic mediat de celulele T la cei cu infecție acută „rezolvată", respectiv răspunsul slab sau alterat la pacienții cu evoluție spre cronicizarea infecției. [27]. Studiile efectuate au demonstrat că în infecția cronică cu VHB răspunsul imun celular mediat de limfocitele CD4 și CD8 este semnificativ diminuat. La pacienții cu HCB cu AgHBe pozitiv apare o depleție clonală a limfocitelor T CD8 antigen core specifice, scade capacitatea de sinteză a IFN-γ și apare o „toleranță parțială" imună a acestor limfocite T specifice VHB. [36]. De asemenea, răspunsul limfocitelor T CD4 helper este deficitar, ca o consecință a alterării funcționale a CD mieloide și plasmocitoide infectate cu VHB, cu scăderea producției de IFN-γ, TNF-α și IL-12.

Apare inclusiv alterarea răspunsului imun înnăscut prin reducerea expresiei TLR-2 pe suprafața monocitelor, mai ales la pacienții cu HCB AgHBe pozitiv. [36]. La nou-născuți, cronicizarea infecției cu VHB poate fi cauzată de imaturitatea sistemului imun, efectul tolerogen al AgHBe solubil care traversează placenta și deleția clonală a celulelor T. [14]. Cu toate acestea, nou-născuții pot dezvolta un răspuns imun efectiv după vaccinarea anti-VHB. [27]. La adulți, activarea cronică a limfocitelor T în prezența nivelurilor ridicate de antigene virale poate conduce la epuizarea și anergia celulelor T și chiar deleția clonală a acestora. În evoluția infecției cronice cu VHB, uneori se produc episoade de hepatită severă („flare") fie spontan, fie induse de tratamentul cu IFN sau după oprirea terapiei cu ANN. Datele existente susțin că factorul responsabil de leziunile de hepatită severă este infiltratul inflamator mononuclear nespecific de la nivelul parenchimului hepatic. Creșterea numărului limfocitelor T CD4 și CD8 VHB specifice se asociază preferențial cu controlul replicării virale și mai puțin cu injuria hepatocelulară. [37]

A fost descrisă o serie de factori virali care contribuie la persistența VHB.

AgHBx poate afecta căile de semnalizare intracelulară, inclusiv activitatea factorului nuclear kB (FNkB), cu alterarea prezentării antigenelor virale și, implicit, a răspunsului imun. De asemenea, prin activitatea de transactivator transcripțional crește expresia moleculelor complexului de histocompatibilitate HLA I pe suprafața hepatocitelor și promovează recrutarea celulelor T la nivel hepatic, cu accentuarea fenomenelor necroinflamatorii. [36]

AgHBe are rol atât imunogen, cât și tolerogen prin multiple mecanisme. Produce depleția limfocitelor T CD4 helper specifice AgHBe și AgHBc prin mecanisme de apoptoză celulară. De asemenea, reduce expresia TLR-2 pe suprafața monocitelor, supresează activitatea limfocitelor T CD8 VHB specifice, scade producția de TNF-α și promovează producția de citokine antiinflamatorii (IL-4, IL-10). [36]

Anatomie patologică. Injuria hepatică la pacienții infectați cu VHB reprezintă rezultatul interacțiunii dintre replicarea virală și răspunsul imun al gazdei, în încercarea de a induce eradicarea virală. [38]. Leziunile morfologice sunt similare tuturor formelor de hepatită acută virală și constau în infiltrarea panlobulară cu celule mononucleare, distrucția hepatocitelor, hipertrofia celulelor Kupffer, grade diferite de colestază și regenerare hepatocitară. [23,38,39]

Infecția acută cu VHB

Mecanismul fundamental al injuriei hepatice în infecția acută cu VHB este rezultatul apoptozei (și nu al necrozei), mediată prin două procese: degenerescența acidofilă cu formarea corpilor acidofili (apoptotici sau Councilman-like) și balonizare celulară. [38]. Distribuția acestor lezi-

uni poate fi atât difuză, panacinar, cât și focal, intralobular. Celulele inflamatorii, reprezentate majoritar de limfocite T (LT) și într-o măsură mai mică limfocite B (LB), plasmocite, eozinofile și neutrofile, sunt localizate atât intraacinar (la nivelul sinusoidelor hepatice, în contact cu hepatocitele), dar și la nivelul spațiului port (caracteristic proporțional cu severitatea injuriei hepatice, spre deosebire de infecția cronică cu VHB, unde leziunile principale se regăsesc periportal). [38]. Regenerarea hepatocitară este recunoscută prin prezența celulelor gigante, multinucleate, a nucleilor mari și nucleolilor vizibili, precum și prin existența mitozelor. [23,38]. O leziune histologică mai severă este reprezentată de prezența punților de necroză portoportale și portocentrolobulare („bridging necrosis" sau „necroza subacută, confluentă"), rezultate din distrucția unor zone întinse de hepatocite și colapsul rețelei de reticulină. [23,38]. Regenerarea se inițiază din regiunea periportală, într-o manieră nodulară, ce poate preta la confuzii cu aspectul nodular din ciroza hepatică. [38]. În cazul necrozei hepatice masive („hepatita fulminantă"), caracteristicile histologice sunt: distrucția și eliminarea aproape în totalitate a hepatocitelor din majoritatea lobulilor, colapsul stromei de susținere și formarea cordoanelor extensive de reticulină, precum și apropierea spațiilor porte de vasele centrolobulare. [38]

Infecția cronică cu VHB

Persistența replicării virale la mai mult de 6 luni de la infecția acută în prezența unui răspuns imun al gazdei, incapabil să producă eradicare virală, definește infecția cronică cu VHB. [38]. Modificările histopatologice caracteristice hepatitei cronice includ inflamația tracturilor portale, injuria limitantei hepatocitelor periportale cu expansiunea tracturilor portale și hepatita de interfață („piecemeal necrosis"), injuria și distrucția hepatocitelor acinare (focală sau confluentă – „bridging necrosis"), fibroza (componenta progresivă a bolii), care conduce la distorsiunea arhitecturii hepatice prin formarea punților de fibroză portoportale, portocentrale și/sau centrocentrale („bridging fibrosis") și ciroza prin regenerarea nodulară. [38]. Toate aceste modificări histopatologice sunt incluse în diferite sisteme de scorificare numerică a severității bolii (activitatea necroinflamatorie sau grading-ul bolii) și a injuriei permanente (fibroza sau stadiul bolii). Au fost propuse câteva sisteme de scor, cele mai folosite fiind indexul numeric al activității histologice (HAI), propus de Knodell și Ishack, și scorul METAVIR. [23,38]

Clinică:

Infecția acută cu VHB

Perioada de incubație. Hepatita acută virală se declanșează după o perioadă de incubație cuprinsă între 1 și 4 luni, în medie 4-12 săptămâni, durata ei fiind determinată de mărimea inoculului infectant, calea de

transmitere, coinfecția cu alte virusuri, patogenitatea virală și administrarea de imunoglobuline specifice. [5,40]

Perioada prodromală sau *faza preicterică*. Simptomele prodromale sunt similare celorlalte forme de hepatită acută virală și pot preceda apariția icterului cu 1-2 săptămâni. Urina hipercromă și scaunele decolorate sunt adesea semnalate de pacient cu 1-5 zile anterior instalării icterului clinic. [23]

Debutul clinic al hepatitei acute îmbracă diverse tablouri clinice, fie separate, fie intricate:

- fenomene pseudogripale (febră, faringită, tuse, cefalee, mialgii, astenie fizică, indispoziție);
- fenomene digestive (anorexie, greață, vărsături, alterări ale simțurilor gustului și mirosului, disconfort la nivelul hipocondrului drept);
- fenomene mediate de complexe imune, tipice pentru boala serului (febră, artralgii, artrite, rash cutanat urticarian) [5,23]. La copii este descrisă ca manifestare prodromală acrodermatita papuloasă Gianotti-Crosti, mediată de complexe imune circulante și caracterizată de leziuni papuloase eritematoase pe față și membre, asociate cu adenopatii generalizate. [40]

Perioada de stare sau *clasic faza icterică*. În mod obișnuit, simptomatologia din faza prodromală scade în intensitate odată cu debutul icterului. Manifestările clinice din timpul perioadei de stare pot varia de la forme subclinice sau anicterice de hepatită acută, la forme icterice și, în anumite cazuri, forme fulminante de boală. [5]. Probabilitatea de apariție a icterului clinic este invers proporțională cu vârsta pacientului. [5]. Hepatita simptomatică este întâlnită rar la sugari, apare doar la 10% din copii cu vârsta peste 5 ani, fiind prezentă într-un procent ridicat (30%-80%) la populația adultă. [5]. Subiectiv predomină starea de astenie fizică (care poate persista și în perioada de convalescență, chiar după normalizarea transaminazelor), iar clinic sunt prezente icterul sclerotegumentar, hepatomegalia dureroasă, disconfortul în hipocondrul drept, la 10-20% din pacienți putând fi întâlnite splenomegalia și adenopatiile cervicale. [23]. Simptomele și icterul dispar, în general, după 1-3 luni de la debut. [5]

Perioada de convalescență sau *faza posticterică*. În această fază manifestările clinice dispar, fiind prezente modificări ale testelor biochimice caracteristice disfuncției hepatice. Durata acestei perioade este cuprinsă între 2-12 săptămâni, recuperarea completă clinică și biochimică fiind înregistrată după 4-6 săptămâni la adulți și 2 săptămâni la copii. [23,40]

Manifestările extrahepatice ale infecției cu VHB. Pot fi întâlnite atât în infecția acută, cât și în infecția cronică cu VHB, fiind mediate imun prin depunerea de complexe imune circulante pe endoteliile vasculare, cu activarea complementului și inflamație secundară [5,23,40]:

- sindrom de tip boala serului (tipic debutează chiar înaintea apariției icterului);

- afectarea pancreasului exocrin;
- miocardită asimptomatică, tulburări de ritm (frecvent în forma fulminantă);
- modificări hematologice (trombocitopenie, neutropenie, anemie aplastică);
- rash cutanat (aspect variabil), sindromul Gianotti-Crosti la copii;
- poliarterita nodoasă (vasculită a arterelor medii caracterizată clinic prin febră, rash, hipertensiune, eozinofilie, dureri abdominale, afectare renală și poliartrite);
- manifestări neurologice (mielită, nevrită, sindromul Guillain-Barré, meningită);
- boală renală glomerulară (glomerulonefrita membranoasă sau membrano-proliferativă cu sindrom nefrotic, frecvent la copii, și potențial evolutiv spre insuficiență renală cronică la adulți);
- rar, crioglobulinemie mixtă esențială.

Infecția cronică cu VHB

Infecția cronică cu VHB evoluează asimptomatic în majoritatea cazurilor, deși o parte dintre pacienți relatează astenia fizică ca principal simptom al bolii. Pot fi evidente clinic semnele și simptomele manifestărilor extrahepatice ale infecției cronice cu VHB (glomerulopatii renale, vasculite și polinevrite mediate de complexe imune, rar crioglobulinemice, poliarterita nodoasă, tulburări hematologice – citopenii și neoplazii etc.). Prezența cirozei hepatice și/sau a carcinomului hepatocelular (CHC) determină apariția semnelor și simptomelor caracteristice acestora: ascita, hipertensiunea portală, hipersplenismul, encefalopatia hepatică, sindromul hepatorenal, sindromul consumptiv.

Formele clinice de hepatită acută cu VHB:

- *Forma comună* este caracterizată de un tablou clinic similar celui descris la infecția acută cu VHB, cu sau fără prezența manifestărilor extrahepatice și cu valori ale concentrației de protrombină (CP) peste 60%.
- *Forma asimptomatică (anictерică)* este frecvent întâlnită (90% din cazuri) și se asociază cu risc crescut de cronicizare.
- *Forma prelungită,* manifestă clinic în diferite moduri evolutive: colestatică, recidivantă, cu evoluție ondulantă. Tabloul clinic este de obicei similar formei comune de boală.
- *Forma severă,* care poate evolua ca hepatită acută fulminantă sau subfulminantă:
  - *Hepatita acută fulminantă.* Citată în literatură sub diverse denumiri (insuficiență hepatică fulminantă, hepatită sau necroză fulminantă), hepatita acută fulminantă este o condiție rar întâlnită (aproximativ 1% din cazurile de infecție acută cu VHB), în care deteriorarea rapidă a funcției hepatice determină

alterarea statusului mental și coagulopatia la un individ anterior sănătos. [41-43]

Hepatita acută fulminantă (HAF) se definește prin prezența tulburărilor de coagulare (INR >1,5) în asociere cu alterarea statusului mental de orice grad (encefalopatie hepatică) la un pacient fără ciroză și cu o durată a bolii sub 26 de săptămâni. [41]

Patogeneza HAF pare a fi legată de răspunsul imun masiv împotriva virusului, cu distrucția tuturor hepatocitelor infectate. [5,43]. HAF este mai frecvent observată la pacienții coinfectați cu VHD și după oprirea terapiei imunosupresoare și citotoxice (transplant și neoplazii). [5,41,42]. A fost implicată în etiologia HAF o serie de variante virale nesecretante de AgHBe (mutantele pre-core și core-promoter), în care pierderea rolului tolerogen al antigenului *e* determină exacerbarea răspunsului imun al gazdei. [5,44]. Semiologia HAF este variată și severă. Clinic și biologic apar elemente ale disfuncției multiple de organe. [41,42,44]. Se pot asocia febra, vărsăturile, durerile abdominale, micșorarea dimensiunilor ficatului, edeme, ascită, icter, encefalopatie (edem cerebral și inhibiție prin acumulare de metaboliți toxici – amoniac, substanțe benzodiazepin-like, scatoli, indoli, fenoli toxici), retenție azotată, oligurie, hipoprotrombinemie (CP <50%), valori crescute ale transaminazelor, dezechilibre hidroelectrolitice și acido-bazice. [40,41]. HAF secundară infecției cu VHB are un prognostic mai puțin favorabil, cu o rată de mortalitate înaintea transplantului hepatic de 60%, ajungându-se la o supraviețuire la 1 an după transplant de cca 60%. [44]

- *Hepatita acută subfulminantă* se caracterizează prin necroză hepatică cu evoluție subacută și prognostic nefavorabil. [40]

În funcție de vârstă:

- *Nou-născuții* infectați perinatal, frecvent din mame AgHBs/AgHBe pozitive, dezvoltă forme inaparente clinic de boală, cu o rată de cronicizare de peste 90%. AgHBe acționează ca un factor imunotolerant și favorizează eludarea răspunsului imun antiviral.
- *La copii,* după vârsta de 5 ani, sunt prezente formele simptomatice de hepatită acută cu VHB în aproximativ 10% din cazuri. [4]. De asemenea, riscul de cronicizare pentru cei infectați între vârsta de 1 și 5 ani este de 20-50% și scade progresiv cu creșterea vârstei pacientului la momentul infecției, ajungând sub 5% la adultul imunocompetent [39].

La gravide, infecția acută cu VHB tinde să evolueze ca o hepatită colestatică. Consecințele pentru sarcină sunt în general reduse. Totuși, există o serie de complicații posibile, precum creșterea riscului de avort spontan, naștere prematură și deces al nou-născutului în perioada perinatală. [40]

Pacienții cu deficite imune de diverse cauze dezvoltă frecvent forme severe de hepatită acută cu VHB, cu evoluție prelungită, prognostic nefavorabil și risc crescut de cronicizare a infecției. [40]

Complicațiile hepatitei acute cu VHB:

- *Hepatita fulminantă* cu insuficiență hepatică acută reprezintă cea mai gravă complicație a infecției acute cu VHB. Orice pacient cu tabou clinic și biologic de hepatită acută fulminantă are indicație de internare în secția de terapie intensivă, având în vedere potențialul evolutiv sever și complexitatea mijloacelor terapeutice care se impun în aceste cazuri.
- *Cronicizarea* reprezintă o complicație la distanță a infecției acute cu VHB și se definește prin persistența AgHBs și a fenomenelor necroinflamatorii de la nivelul lobulului hepatic după 6 luni de la momentul infecției acute. [23]. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu hepatită cronică cu VHB este diagnosticată în urma unui screening de rutină sau cu ocazia evaluării altor comorbidități, fără să prezinte în antecedente tablou de hepatită acută icterică. [5]. Există o serie de markeri surogat, atât clinici, cât și de laborator, care se asociază cu o probabilitate crescută de evoluție spre cronicizare [23]:
  - persistența simptomatologiei și semnelor clinice de afectare hepatică: anorexie, astenie fizică, scădere ponderală, hepatomegalie persistentă;
  - prezența necrozei în punți sau a necrozelor multilobulare la biopsia hepatică în cursul evoluției hepatitei acute virale;
  - persistența citolizei hepatice, hiperbilirubinemiei și hipergamaglobulinemiei mai mult de 6 luni de la debut;
  - persistența mai mult de 6 luni a AgHBs și/sau a AgHBe.
- *Ciroza hepatică* și *carcinomul hepatocelular* sunt complicații la distanță la pacienții cu infecție cronică cu VHB.
- *Sindromul de tip boala serului:* tipic debutează chiar înainte de apariția icterului.
- *Pancreatita* prin afectarea pancreasului exocrin.
- *Complicații cardiace:* miocardită asimptomatică și tulburări de ritm, întâlnite mai ales în formele fulminante.
- *Complicații hematologice:* trombocitopenie, neutropenie, anemie aplastică.
- *Sindromul Gianotti-Crosti* la copii.
- *Poliarterita nodoasă.*
- *Complicații neurologice:* mielită, nevrită, sindromul Guillain-Barré, meningită.
- *Complicații renale:* glomerulonefrită membranoasă sau membranoproliferativă.
- Rar, *crioglobulinemie mixtă esențială.*

Evoluția naturală a infecției cu VHB. Istoria naturală a infecției cu VHB este mult influentată de vârsta la momentul infecției, integritatea sistemului imun al gazdei, precum și asocierea altor factori (factori genetici, coinfecția cu alte virusuri hepatitice, consumul de alcool etc.) [28]. Totuși, vârsta tânără la momentul infecției este cel mai puternic factor predictiv pozitiv pentru riscul de cronicizare după infecția acută cu VHB. [45]

Infecția acută cu VHB are în general o evoluție benignă, autolimitantă [Fig. 3] în peste 95% din cazuri și determină insuficiență hepatică fulminantă la doar 1% din pacienți. Riscul de progresie spre cronicizare este mult mai mare la bărbați decât la femei, la nou-născuți decât la adulți (90% față de 5%) și la persoanele cu deficiențe imune față de persoanele imunocompetente. [46]. Profilaxia transmiterii materno-fetale prin administrarea la nou-născut, în primele 12 ore post-partum, de imunoglobuline specifice și vaccin anti-VHB scade riscul de infecție și respectiv cronicizare sub 5%. [45]

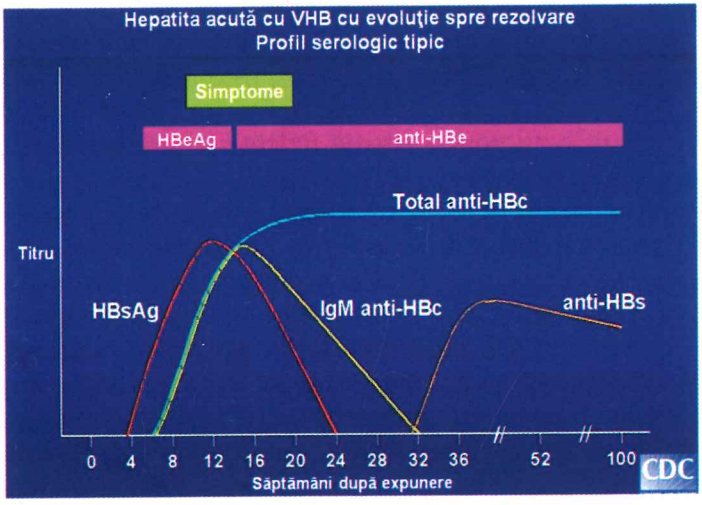

Fig. 3. Dinamica serologică la pacienții cu hepatită acută cu VHB cu evoluție spre rezolvare (adaptat după CDC).

Infecția cronică cu VHB poate trece prin cinci etape sau faze evolutive, în funcție de echilibrul existent între virus și răspunsul imun al gazdei [Fig. 4]: *faza de imunotoleranță, faza imun-activă* sau *de clearance imun, faza de purtător inactiv, faza de reactivare* sau *de scăpare imună* și *faza AgHBs negativă* sau *infecție ocultă cu VHB*. [47,48]. Progresia spre fibroză avansată poate avea evoluție rapidă sau lentă, cu evoluție cvasicontinuă sau intermitentă, cu ocazia puseelor de activare a bolii. [47]. Înțelegerea istoriei naturale a hepatitei cronice cu VHB are mare importanță din

punct de vedere practic, având în vedere stabilirea indicației și a momentului optim de inițiere a tratamentului antiviral, urmărirea pacientului fără indicație de tratament și screening-ul carcinomului hepatic.

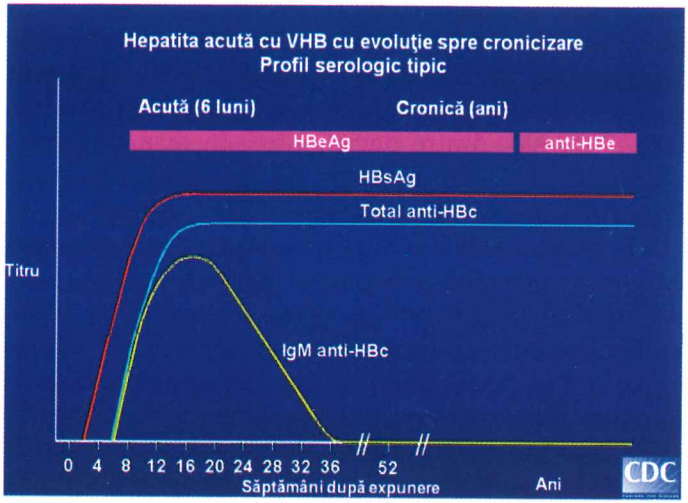

Fig. 4. Dinamica serologică la pacienții cu hepatită acută cu VHB cu evoluție spre cronicizare (adaptat după CDC).

Fazele evolutive ale infecției cronice cu VHB:

- *Faza de imunotoleranță* este descrisă frecvent la persoanele infectate perinatal din mame AgHBe pozitive și este rară la copii infectați pe cale orizontală, după perioada perinatală. [45]. Durata acestei faze este variabilă, fiind parțial dependentă de genotipul VHB (până la patru decade în infecția cu genotipul C, comparativ cu restul genotipurilor unde nu depășește două decade). [45,47]. Statusul de toleranță imună se caracterizează prin AgHBe pozitiv, nivel crescut al ADN VHB (>10^6 UI/ml), transaminaze normale, cu inflamație și/sau fibroză hepatică minimă sau absentă. [45-47]. Din punct de vedere imunologic, se caracterizează prin lipsa de recunoaștere imună a prezenței virusului și absența activității LT citotoxice împotriva VHB. [45]
- *Faza imun-activă de clearance imun* începe ca urmare a recunoașterii virusului de către sistemul imun și se caracterizează prin persistența AgHBe, tendința de scădere a ADN VHB, creșterea transaminazelor și a infiltratului inflamator cu sau fără fibroză la biopsia hepatică. [47]. Activitatea LT citotoxice este exacerbată și poate conduce la controlul imun al replicării virale cu scăderea viremiei și seroconversia în sistemul HBe. [45]. La aproximativ 10%-20% din pacienți persistă activarea imună și după seroconversia în sistem HBe. [47]. Astfel, în faza imun-activă sunt incluse două categorii de pacienți: AgHBe pozitivi și AgHBe

negativi. [47]. Aproximativ 10%-40% dintre pacienți vor experimenta după seroconversia în sistem HBe unul sau mai multe episoade de seroreversie (reapariția AgHBe și dispariția Ac anti-HBe), observate mai ales la pacienții infectați cu genotip C sau F. Se poate asocia cu exacerbarea clinică sau subclinică a hepatitei. [45]

• *Faza de purtător inactiv* este caracterizată de absența AgHBe și prezența Ac anti-HBe, transaminaze normale, ADN VHB <2 000 UI/ml și inflamație minimă sau absentă. [45,47]. După seroconversia spontană în sistem HBe, 70%-80% dintre pacienți trec în faza de purtător inactiv. [47]. În evoluție, 10%-30% din pacienți vor înregistra unul sau mai multe episoade de reactivare imună, caracterizată de creșterea nivelurilor ALT și a ADN VHB peste 2 000 UI/ml. [47]. Absența unor factori predictivi pentru reactivarea spontană a hepatitei face obligatorie monitorizarea periodică, la interval de 3-6 luni, a tuturor pacienților aflați în stadiul de purtător inactiv. [45,47]. În evoluție, unii pacienți aflați în faza de purtător inactiv pot pierde AgHBs cu sau fără apariția Ac anti-HBs. [45]. Studiile de cohortă, efectuate pe un număr mare de pacienți cu infecție cronică cu VHB, au înregistrat o rată anuală spontană de debarasare de AgHBs de 0,5%-0,8%. [45]. Factorul pozitiv asociat cu clearance-ul AgHBs a fost înaintarea în vârstă, respectiv vechimea infecției. [45]. Deși riscul de apariție a CHC este scăzut în faza de purtător inactiv, acesta persistă chiar și la pacienții care pierd AgHBs. [45]

• *Faza de reactivare* sau *de scăpare imună* a fost observată la aproximativ 10%-30% din pacienții aflați în stadiu de purtător inactiv. [47]. Există o serie de studii care au demonstrat existența mutanților pre-core sau core promoter în această etapă, fără a se putea preciza dacă prezența lor declanșează sau este marker surogat pentru inflamația hepatică. Aceste variante virale au fost regăsite și la pacienții aflați în faza de purtător inactiv. [47]. Se caracterizează biologic și histologic prin AgHBe negativ, Ac anti-HBe pozitiv, ADN VHB cu evoluție ondulantă, la valori peste 2 000 UI/ml, transaminaze intermitent crescute și prezența leziunilor de inflamație și/sau fibroză hepatică.

• *Faza AgHBs negativă* sau *faza de infecție ocultă cu VHB* survine după pierderea AgHBs și este caracterizată de replicare virală minimă. De obicei, ADN VHB este sub 200 UI/ml sau nedetectabil în ser, iar anticorpii IgG anti-HBc sunt detectabili, cu sau fără prezența anticorpilor anti-HBs. Importanța clinică a infecției oculte cu VHB este legată de riscul de reactivare a infecției cu VHB în condiții de imunodepresie.

Prognostic:

Hepatita acută cu VHB

Majoritatea pacienților cu hepatită acută cu VHB au un prognostic favorabil cu autolimitarea infecției și remisiune clinico-biologică și

histologică a bolii. Anumite caracteristici clinice și de laborator sunt asociate cu o evoluție severă și prelungită a bolii [23]. Astfel:

- vârsta avansată și prezența altor comorbidități;
- prezența următoarelor semne clinice: ascită, edeme și encefalopatie hepatică;
- prelungirea timpului de protrombină, hipoalbuminemia, hipoglicemia și hiperbilirubinemia severă (>17,5 mg/dl). Toate acestea sunt consecințele unei necroze hepatocelulare masive cu prognostic nefavorabil.

Mortalitatea în hepatita acută cu VHB nu depășește în mod obișnuit 0,1%, înregistrând un procent de 1% la vârstnici și cei cu afecțiuni debilitante, respectiv de cca 60% la pacienții cu insuficiență hepatică acută fulminantă pretransplant hepatic. [23]

Hepatita cronică cu VHB

Prognosticul infecției cronice cu VHB depinde de riscul apariției cirozei hepatice și CHC. Majoritatea persoanelor infectate cronic cu VHB este asimptomatică, morbiditatea și mortalitatea la această categorie de pacienți fiind indusă de apariția cirozei și a CHC. Incidența cirozei hepatice variază de la 0,5‰ în studiile de cohortă populaționale, până la peste 2%-3% în studiile clinice. [45]. Rata de supraviețuire la pacienții cu ciroză compensată este estimată la cca 84% la 5 ani și respectiv 68% la 10 ani. La pacienții cu ciroză decompensată, fără tratament antiviral, rata de supraviețuire scade considerabil la valori de aproximativ 14% la 5 ani. [45]

Factorii de risc pentru apariția CHC la pacienții cu infecție cronică cu VHB sunt:

Factori demografici:

- sexul masculin (raportul bărbați/femei este estimat la 3-4/1);
- vârsta peste 40 de ani se asociază cu creșterea exponențială a riscului de CHC și ciroză;
- istoricul familial de CHC;

Expunerea la alte toxice:

- consumul de alcool crește riscul de CHC și ciroză;
- fumatul;
- expunerea la aflatoxină.

În ceea ce privește consumul de cafea, datele existente în literatură sugerează o asociere pozitivă, fiind considerat un factor protector, în absența altor contraindicații, prin încetinirea progresiei fibrozei hepatice și reducerea riscului de CHC.

Factori virali:

- prezența AgHBe, ADN VHB >20 000 UI/ml după vârsta de 40 de ani;
- genotipurile C și F;
- mutantele pre-core și core promoter;
- coinfecția cu alte virusuri: HIV, VHC, VHD.

Diagnostic:

Hepatita acută cu VHB. Protocolul standard de diagnostic într-o hepatită acută virală se bazează pe evaluarea contextului epidemiologic sugestiv, a datelor clinice uneori particulare și, nu în ultimul rând, pe prezența criteriilor de laborator (biochimice, serologice și virusologice).

Diagnostic epidemiologic. Ancheta epidemiologică are ca scop identificarea factorilor de risc asociați cu expunerea posibilă la VHB în ultimele 6 luni anterior debutului bolii.

Diagnostic clinic. Diagnosticul clinic se bazează pe prezența semnelor și simptomelor de hepatită acută virală, dintre care apariția icterului precedată de simptomatologia prodromală este evocatoare. Tabloul clinic este comun în majoritatea cazurilor pentru toate hepatitele acute virale, rareori existând elemente clinice care să sugereze o anumită etiologie. Formele anicterice de hepatită acută sunt dificil de diagnosticat clinic, mai ales în absența suspiciunii epidemiologice. Rolul diagnostic în aceste cazuri este atribuit examinărilor de laborator.

Diagnostic de laborator. Dacă ancheta epidemiologică și tabloul clinic sugerează diagnosticul de hepatită acută virală, examenele de laborator confirmă atât diagnosticul de hepatită acută, cât și etiologia. Diagnosticul de laborator se bazează pe trei categorii mari de teste: biologice (hematologie și biochimie), serologice și virusologice:

1. Testele biologice:

– *Hemograma.* Este în general cvasinormală, modificările surprinse fiind tipice unei infecții acute virale, cu număr normal sau scăzut de leucocite. Caracteristic apar neutropenia și limfopenia tranzitorie, urmată de limfocitoză relativă. Pot fi prezente limfocite atipice (2%-20%) asemănător mononucleozei infecțioase. [23]

– *Coagularea.* Determinarea concentrației de protrombină (CP) este obligatorie în diagnosticul tuturor hepatitelor acute virale, fiind cel mai fidel marker de stabilire a severității bolii și are rol prognostic. Scăderea CP sub 50% în asociere cu prezența semnelor clinice de encefalopatie hepatică definește hepatita acută fulminantă.

– *Afectarea hepatică (enzimele de citoliză și colestază). Transaminazele serice,* respectiv GPT (transaminaza glutamat piruvică) sau ALT (alanin aminotransferaza) și GOT (transaminaza glutamat oxalacetică) sau AST (aspartat aminotransferaza), sunt crescute cu valori de 10-20 de ori peste limita superioară a normalului (LSN). Nivelul transaminazelor nu are valoare prognostică, întrucât nu reflectă întotdeauna severitatea afectării hepatice. [23]. Citoliza debutează în faza prodromală a hepatitei acute și precedă creșterea bilirubinei serice. Raportul ALT/AST este în mod obișnuit supraunitar.

Fosfataza alcalină, γ-glutamil transpeptidaza și *lactat dehidrogenaza* au valori crescute.

– *Bilirubina* serică este crescută, predomină fracțiunea conjugată, prin afectarea principală a funcției de excreție a bilirubinei din hepatocit și poate continua să crească, în ciuda scăderii transaminazelor. Icterul devine evident clinic la valori ale bilirubinei peste 2,5 mg/dl. Creșterea bilirubinei totale peste 17,5 mg/dl se asociază cu forme severe de hepatită acută virală și cu prognostic nefavorabil în formele fulminante. [23,41]

– *Albumina:* deși din punct de vedere cantitativ este cea mai importantă proteină serică sintetizată de ficat, evaluarea nivelului de albumină în hepatita acută nu reprezintă un marker fidel al severității bolii, având în vedere timpul de înjumătățire prelungit. Totuși, în formele severe și prelungite de boală, nivelul albuminei serice poate scădea.

În ceea ce privește fracțiunea gamaglobulinelor, în hepatita acută virală se înregistrează o creștere ușoară și policlonală a acestora. [23]

Examenul de urină. Confirmă originea hepatocelulară a icterului prin creșterea urobilinogenului urinar.

2. *Testele serologice.* Infecția cu VHB se asociază cu o dinamică și un profil caracteristic al antigenelor virale și anticorpilor, atât în infecția acută, cât și cronică, ceea ce permite stabilirea diagnosticului etiologic de infecție acută, respectiv de infecție cronică cu VHB. De asemenea, evaluarea markerilor serologici de infecție cronică cu VHB permite definirea fazei evolutive a bolii și evaluarea răspunsului la tratamentul antiviral.

AgHBs se determină prin teste imunoenzimatice (ELISA) sau radioimune (RIA) și reprezintă markerul serologic al infecției cu VHB. [4]. AgHBs este primul marker viral detectabil în ser, la aproximativ 1-10 săptămâni de la infecție, și precedă debutul clinic și creșterea transaminazelor. [5,23]. În formele de hepatită acută cu evoluție spre rezolvare AgHBs dispare după 4-6 luni. Persistența sa mai mult de 6 luni definește cronicizarea. [5,23,38,39]

Ac anti-HBc reprezintă markerul serologic care definește infecția naturală cu VHB. [5]. Anticorpii de tip IgM semnifică infecția acută, sunt detectabili în ser la 1-2 săptămâni după apariția AgHBs și precedă apariția Ac anti-HBs. [23]. După 6 luni de la infecția acută, anticorpii de tip IgM anti-HBc sunt înlocuiți cu cei de tip IgG care vor persista indefinit, ca dovadă a infecției cu VHB. [5,23]. În perioada de „fereastră imunologică" (perioada dintre dispariția AgHBs și apariția Ac anti-HBs), IgM anti-HBc reprezintă singura dovadă serologică de infecție acută cu VHB. [5,23]. IgG anti-HBc persistă indefinit în ser, comparativ cu Ac anti-HBs, care pot să fie absenți sau să devină nedetectabili. Prezența izolată a IgG anti-HBc la un pacient reprezintă dovada infecției cu VHB în trecutul îndepărtat sau infecție ocultă cu VHB. [23]

AgHBe apare concomitent sau la scurt timp după apariția AgHBs, marchează perioada de vârf a replicării virale. La pacienții cu evoluție autolimitată și debarasare de virus, AgHBe dispare înaintea AgHBs, cu apariția secundară a Ac anti-HBe. [23]. Rolul acestor markeri serologici în diagnosticul infecției acute este limitat, importanța acestora fiind mult mai mare în evaluarea pacienților cu infecție cronică cu VHB.

Ac anti-HBs sunt singurii anticorpi protectori, cu rol neutralizant și apar atât după infecția naturală cu VHB, cât și după vaccinare. Aceștia devin detectabili după dispariția AgHBs și persistă nedefinit în ser, cu toate că titrul poate scădea progresiv sub valorile detectabile prin testele imunoenzimatice. [6,23]. Prezența izolată a Ac anti-HBs dovedesc răspunsul imun postvaccinal și reprezintă singurii markeri serologici care apar după vaccinarea anti-VHB. Nivelul protector al Ac anti-HBs este estimat la peste 10 UI/ml. [5,23]

3. *Testele virusologice.* Determinarea ADN VHB, cel mai fidel marker al replicării virale, are utilitate clinică redusă în infecția acută cu VHB, fiind de o importanță ridicată în infecția cronică cu VHB pentru stadializare, determinarea momentului optim de inițiere a tratamentului antiviral și mai ales pentru monitorizarea răspunsului la tratament. [4]. Pentru rolul de monitorizare a răspunsului la tratament sunt folosite tehnici ultrasensibile de polimerizare în timp real (Real time – Polimerase Chain Reaction, Rt-PCR). [5]

Diagnosticul serologic al infecției acute cu VHB se bazează pe prezența AgHBs și a anticorpilor IgM anti-HBc. Infecția cronică cu VHB presupune prezența AgHBs și a IgG anti-HBc, cu AgHBe pozitiv sau negativ, în absența anticorpilor de tip IgM anti-HBC. [Tabelul I]

TABELUL I Markerii serologici definitorii pentru infecția acută și cronică cu VHB, infecția cu VHB rezolvată și imunitatea post-vaccinare

Diagnostic	Hepatită acută cu VHB	Hepatită cronică cu VHB	Infecție cu VHB rezolvată	Imunitate post-vaccinare
AgHBs	(+)	(+)	(-)	(-)
AgHBe	(+)/(-)	(+)/(-)	(-)	(-)
Ac anti-HBe	(-)/(+)	(+)/(-)	(+)/(-)	(-)
IgM anti-HBc	(+)	(-)	(-)	(-)
IgG anti-HBc	(-)/(+)	(+)	(+)	(-)
Ac anti-HBs	(-)	(-)	(+)/(-)	(+)

[(+) = pozitiv; (-) = negativ; / = sau]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al ***hepatitei acute cu VHB*** include afecțiuni infecțioase și noninfecțioase care determină un tablou clinic și biologic similar.

Cauze infecțioase:

- Infecții virale:
  - Infecția acută cu *virusul Epstein-Barr (EBV)* este o cauză frecventă de hepatită acută, fiind întâlnită la aproximativ 90% din pacienții cu mononucleoză infecțioasă (MNI). Obișnuit, hepatita mononucleozică este inaparentă clinic (icterul este rar prezent), iar biologic asociază hepatocitoliză ușoară (2-5 x LSN) și colestază. [39]. Diferențierea se bazează pe elemente clinice caracteristice MNI (febră, anginǎ, limfadenopatie, splenomegalie, exantem) și serologice (prezența anticorpilor IgM anti-EBV).
  - Infecția acută sau reactivarea infecției latente cu *virusul cytomegalic (CMV)*, în mod particular la nou-născuți și gazdele imunodeprimate. [23,39]
  - Infecția cu *virusurile Herpes simplex (HSV)*, la nou-născuți și persoane cu imunodepresie, frecvent post-transplant. [23,39]
  - Infecția cu *virusul febrei galbene*, afecțiune enzootică în Africa și America Centrală și de Sud; călătoria recentă în aceste zone la o persoană neimunizată este înalt sugestivă pentru diagnostic. [39]
  - Infecția cu *virusul imunodeficienței umane (HIV)*. [23,39]
  - Creșteri ale transaminazelor pot fi întâlnite în aproape toate infecțiile virale sistemice, cu tropism hepatic secundar. Caracteristicile clinice și testele serologice specifice au un rol important în stabilirea diagnosticului final al bolii.
- Infecții nonvirale:
  - *Leptospira*, unde carcteristic sunt prezente febră, mialgii, cefalee, sufuziuni conjunctivale, leucocitoză, afectare hepatică de tip colestatic (citoliza hepatică este minimă sau chiar absentă), rabdomioliză și afectare renală. [39]
  - *Coxiella burnetii* asociază obișnuit febră, frisoane, afectare pulmonară (pneumonie) și hepatocitoliză de 2-5 x LSN. [39]
  - *Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Brucella* spp., *Toxoplasma gondii*. [23,39]

Cauze noninfecțioase:

– Hepatitele postmedicamentoase: medicamentele frecvent incriminate sunt acetaminofen; droguri antituberculoase: isoniazida și rifampicina; anestezicele inhalatorii: halotan; anticonvulsivante: fenitoin; antifungice: azoli etc. [23]

– Hepatita autoimună se caracterizează prin prezența anticorpilor specifici antinucleari (AAN), anti-fibră musculară netedă (ASMA), antimicrozomali hepatorenali (anti-LKM-1), anti-antigen solubil hepatic (anti-SLA), în asociere cu hipergamaglobulinemie și titru IgG seric crescut.

[23,39]. Poate să apară izolat sau în sindroame de *overlap* în cadrul altor boli de țesut conjunctiv.

– Hepatita alcoolică: istoricul și prezența stigmatelor asociate consumului cronic de alcool și hepatocitoliza cu inversarea raportului ALT/AST sunt specifice pentru diagnostic. [23,39]. Uneori pacienții pot prezenta leucocitoză cu neutrofilie și sindrom febril, ceea ce poate determina confuzii de diagnostic cu alte cauze infecțioase.

– Ischemia hepatică sau ficatul de șoc, rezultat al hipotensiunii prelungite: recunoașterea bolii de fond și rezoluția rapidă a transaminazelor după corecția factorului precipitant este înalt sugestivă pentru diagnostic. [39]

– Steatoza hepatică acută și sindromul HELLP din sarcină apar mai ales în trimestrul trei de sarcină, la multipare. Asociază frecvent preeclampsie. Patogenia are la bază un defect mitocondrial de beta-oxidare a acizilor grași care determină acumularea unor metaboliți toxici produși de fetus sau placentă (lanțuri lungi de 3-hidroxiacil). [39]

– Sindromul Budd-Chiari acut reprezintă tromboza venelor suprahepatice și se asociază clinic, în 90% din cazuri, cu ascită. Are la bază o serie de afecțiuni care evoluează cu status procoagulant: policitemia vera, boli mieloproliferative oculte, trombofilii (deficit de proteine S, C și antitrombină III, factorul V Leiden), CHC, hipernefrom, sarcină, consum de contraceptive orale. [39]

– Boala Wilson sau degenerescența hepatolenticulară, afecțiune cu determinism genetic, cu transmitere autozomal recesivă, are la bază un defect de legare a cuprului de ceruloplasmină. Consecutiv, are loc acumularea de cupru în diferite țesuturi (ficat, creier, ochi, rinichi și alte organe), cu manifestări predominant neuropsihiatrice și hepatice. [39]

Diagnosticul diferențial al ***hepatitei cronice cu VHB*** include, de asemenea, o parte dintre afecțiunile infecțioase și neinfecțioase prezentate anterior, care pot fi complicate în dinamică de o evoluție prelungită, cronică.

Tratament:

Hepatita acută cu VHB

Tratamentul hepatitei acute cu VHB are ca obiectiv final rezolvarea infecției acute, caracterizată prin dispariția AgHBs și apariția Ac anti-HBs, urmată de regresia tuturor manifestărilor clinice, biologice și histologice definitorii.

I. Tratament etiologic. Peste 95-99% din pacienții adulți, imunocompetenți, cu infecție acută cu VHB obțin debarasarea spontană de AgHBs. Ca urmare, terapia cu antivirale orale nu aduce beneficii la această categorie de pacienți, cu excepția formelor severe sau fulminante. [21,48,49]

Datele existente la acest moment, pe baza studiilor publicate în literatură (serii de cazuri, studii controlate sau necontrolate), susțin că tratamentul antiviral cu Lamivudină a crescut rata de supraviețuire la

pacienții cu forme severe sau fulminante de hepatită. [21]. Un studiu clinic randomizat și controlat, lamivudină versus placebo, pe un număr de 71 de pacienți cu hepatită acută cu VHB, a demonstrat o scădere mai pronunțată a ADN VHB la 4 săptămâni de terapie, în grupul pacienților tratați cu lamivudină. [21]. Cu toate acestea, rata de debarasare de AgHBs la 12 luni de tratament a fost similară la cele două categorii de pacienți, de 93,5% la cei tratați cu lamivudină, respectiv 96,7% la cei fără tratament antiviral. [21]. Astfel, principalele argumente în favoarea tratării pacienților cu forme severe de hepatită acută cu VHB sunt profilul de siguranță favorabil și beneficiul virusologic obținut ca urmare a utilizării antiviralelor orale cu acțiune directă. [21]

Tratamentul antiviral este indicat la pacienții cu forme severe, prelungite, respectiv cu forme fulminante de hepatită acută cu VHB. [21,48]. Lamivudina și Telbivudina sunt recomandate la pacienții la care se anticipează o durată scurtă a tratamentului antiviral, exceptând cazurile care vor beneficia de transplant hepatic. În restul cazurilor se preferă utilizarea de Entecavir. Sunt considerate suboptimale Tenofovir (potențial nefrotoxic) și Adefovir (activitate antivirală modestă și potențial nefrotoxic). [49]. Interferonul α și derivații sunt contraindicați în hepatita acută cu VHB, având în vedere potențialul crescut de efecte adverse și riscul de agravare a bolii ca urmare a modulării răspunsului imun antiviral. [21]

În hepatita acută fulminantă, pe lângă tratamentul antiviral, se impune o serie de măsuri terapeutice complementare, care au ca obiective controlul modificărilor fiziopatologice caracteristice: edemul cerebral și sindromul de hipertensiune intracraniană, coagulopatia, tulburările hemodinamice și metabolice (hipoglicemia, acidoza lactică) și complicațiile secundare, precum sepsisul, hemoragia, sindromul hepatorenal. [41]

Recomandările terapeutice cu eficiență dovedită se regăsesc în ghidurile internaționale de management al insuficienței hepatice acute și sunt revizuite periodic. [41]. Astfel:

- *Encefalopatia hepatică,* consecința directă a edemului cerebral și a hipertensiunii intracraniene, necesită administrarea de Rifaximină și Lactuloză. În funcție de severitatea encefalopatiei se recomadă suplimentar următoarele intervenții terapeutice:
  - *encefalopatia hepatică gradele I* și *II*: se recomandă evitarea sedării, folosirea lactulozei și controlul infecțiilor; [41]
  - *encefalopatia hepatică gradele III* și *IV*: pe lângă măsurile susmenționate, se recomandă intubația endotraheală de protecție, ridicarea extremității superioare a trunchiului la 30 de grade, tratamentul anticonvulsivant la nevoie (fenitoin și doze mici de benzodiazepine), administrarea de depletive cerebrale (manitol 20%) și hiperventilația (efect de reducere a hipertensiunii intracraniene de scurtă durată). [41]

- *Coagulopatia:*
  - în caz de sângerare activă sau înainte de procedurile invazive se recomadă administrare de plasmă proaspăt congelată. [41]. Administrarea de plasmă proaspăt congelată fără indicații certe expune pacientul la complicații de tip imunologic, cu risc de injurie pulmonară acută legată de transfuzie *(TRALI; Transfusion-related acute lung injury)* și anulează principalul criteriu biologic de monitorizare a evoluției bolii (coagularea);
  - concentrat trombocitar la pacienții cu trombocitopenie sub 10 000/mm^3, cei cu sângerare activă, dacă trombocitele sunt sub 50 000/mm^3 și anterior procedurilor invazive; [41]
  - factor VIIa recombinant; [41]
  - vitamina K în formele colestatice prelungite; [41]
  - profilaxia ulcerului de stres prin administrare de H_2-blocanți și inhibitori de pompă de protoni. [41]

- Pentru controlul *tulburărilor hemodinamice* și *al insuficienței renale,* se poate impune cateterizarea arterei pulmonare la pacienții instabili hemodinamic și administrarea de vasopresoare (epinefrină, norepinefrină sau dopamină) atunci când repleția volemică corectă nu menține presiunea arterială adecvată. Se evită administrarea de nefrotoxice. De asemenea, se va identifica și trata prompt orice infecție supraadăugată. [39,41]

- *Riscul infecțios* este prezent ca o consecință a alterării mecanismelor imune umorale și celulare, la care se adaugă leziunile iatrogene ale barierelor naturale de apărare, cutanată, mucoasă, pH-ul acid gastric, ca urmare a diverselor proceduri invazive diagnostice și terapeutice. Deși rolul terapiei antiinfecțioase profilactice este controversat, unele studii clinice au demonstrat eficiența acestei strategii. [39,41]

Transplantul hepatic ortotopic rămâne singura terapie eficientă și definitivă pentru pacienții cu hepatită acută fulminantă, cu beneficii majore privind creșterea ratei de supraviețuire. [41,49]

S-a definit o serie de factori de prognostic nefavorabil la pacientul cu hepatită acută fulminantă în lipsa transplantului hepatic. Asocierea a cel puțin trei factori se corelează cu un prognostic rezervat, indiferent de gradul comei [39,41]:

- vârsta sub 10 ani sau peste 40 de ani;
- hepatita toxic-medicamentoasă sau seronegativă;
- intervalul dintre debutul icterului și instalarea comei peste 7 zile;
- timpul de protrombină peste 50 secunde (INR ≥3,5);
- bilirubina serică peste 300 μmol/l (17,5 mg/dl).

II. Tratament patogenic. Utilizarea glucocorticoizilor poate aduce beneficii în formele colestatice prelungite de boală prin scăderea inflamației intrahepatice și reducerea hiperbilirubinemiei. [39]. În formele fulminante de hepatită, corticoterapia nu aduce beneficii privind controlul

edemului cerebral sau creșterea ratei de supraviețuire. [41]. Pentru ameliorarea sindromului de colestază se poate administra acid ursodezoxicolic în doză de 10-15 mg/kg corp/zi.

III. Tratament simptomatic. Tratamentul simptomatic are ca obiectiv ameliorarea calității vieții prin controlul simptomatologiei nespecifice (greață, vărsături, anorexie, prurit), evitându-se medicația nejustificată și hepatotoxică. [39]. La pacienții cu forme severe de hepatită se recomandă evitarea medicației hipnotice și a narcoticelor din cauza riscului de comă hepatică. [39]. Vitamina K poate fi administrată parenteral, la pacienții cu timp de protrombină prelungit pentru a diferenția disfuncția de sinteză a factorilor de coagulare de deficitul real al vitaminei K, mai ales în formele cu colestază prelungită. [39]. Cu toate acestea, nu se justifică administrarea prelungită de vitamină K având în vedere mecanismul coagulopatiei din hepatita fulminantă, respectiv scăderea sintezei factorilor de coagulare. De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei și corectarea rapidă a episoadelor de hipoglicemie la pacienții cu hepatită fulminantă sau în cazul unui aport redus de carbohidrați (intoleranță digestivă, alterarea statusului mental).

IV. Tratament igieno-dietetic. Repausul la pat și evitarea suprasolicitării fizice sunt indicate în faza simptomatică a bolii. Regimul alimentar nu și-a dovedit eficiența în ceea ce privește controlul simptomatologiei, reducerea duratei de evoluție a bolii sau creșterea ratei de vindecare. [39]. Se interzice consumul de alcool pe toată durata evoluției bolii acute, până la vindecare. Alimentația are un rol minor în evoluția bolii și se adaptează la toleranța digestivă a pacientului.

Hepatita cronică cu VHB

Obiectivul primar al tratamentului antiviral în hepatita cronică cu VHB este oprirea sau încetinirea progresiei bolii spre ciroză, ciroză decompensată, carcinom hepatocelular și deces. [48]

Debarasarea de AgHBs, cu sau fără apariția Ac anti-HBs, respectiv *vindecarea funcțională* a bolii, reprezintă obiectivul ideal al terapiei antivirale și se asociază cu remisiunea completă și definitivă a activității bolii, creșterea gradului de regresie a fibrozei, normalizarea transaminazelor, scăderea riscului de ciroză, decompensare și CHC, precum și prelungirea speranței de viață. [48]. Cu toate acestea, în infecția cu VHB, chiar și la pacienții care obțin seroconversie în sistem HBs, termenul de eradicare virală este impropriu, din cauza persistenței moleculelor de ADNccc intranuclear și a secvențelor de ADN integrat genomic. [2]

Pentru atingerea obiectivului primar al terapiei s-a definit o serie de tipuri de răspuns la tratament (biochimic, virusologic, serologic și histologic), considerate obiective secundare ale terapiei antivirale. Definiția

tipurilor de răspuns diferă în funcție de regimul terapeutic folosit: interferon sau analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN). [Tabelul II]

TABELUL II Definiții ale răspunsului la tratamentul antiviral în hepatita cronică cu VHB

Tipul de răspuns	Interferon	ANN
Răspuns biochimic	Normalizarea ALT	Normalizarea ALT
Răspuns virusologic complet	Scăderea ADN VHB sub 2 000 UI/ml la 24 de săptămâni de tratament	ADN VHB nedetectabil în primele 48 de săptămâni de tratament
Lipsă de răspuns primar	Scăderea ADN VHB cu mai puțin de 1 $\log_{10}$ UI/ml la 12 săptămâni de tratament	Scăderea ADN VHB cu mai puțin de 1 $\log_{10}$ UI/ml la 12 săptămâni de tratament
Răspuns virusologic parțial	Nu se aplică	Scăderea ADN VHB cu peste 1 $\log_{10}$ UI/ml dar încă detectabil. Se evaluează la 24 de săptămâni pentru Lamivudină și Telbivudină, respectiv la 48 de săptămâni pentru Entecavir, Tenofovir și Adefovir
Răspuns serologic	Seroconversia în sistem HBs pentru pacienții AgHBe pozitiv și negativ și seroconversia în sistem HBe pentru pacienții AgHBe pozitiv	Seroconversia în sistem HBs pentru pacienții AgHBe pozitiv și negativ și seroconversia în sistem HBe pentru pacienții AgHBe pozitiv
Răspuns histologic	Scăderea indexului de activitate histologică cu cel puțin 2 puncte și lipsa de progresie a fibrozei	Scăderea indexului de activitate histologică cu cel puțin 2 puncte și lipsa de progresie a fibrozei

Indicațiile tratamentului antiviral în hepatita cronică cu VHB. Stabilirea indicației de tratament antiviral în hepatita cronică cu VHB se bazează pe evaluarea următorilor parametri, atât la pacienții cu AgHBe pozitiv, cât și negativ [50]:

- nivelul ALT;
- nivelul replicării virale (ADN VHB);
- gradul activității necro-inflamatorii și stadiul fibrozei hepatice.

Pacienții aflați în faza de clearance imun (AgHBe pozitiv):

- Se recomandă monitorizarea timp de 3-6 luni de la momentul diagnosticului, pentru a surprinde eventuala seroconversie naturală în sistemul antigenului HBe. Pacienții care rămân AgHBe pozitivi după 6 luni de urmărire vor beneficia de tratament antiviral în funcție de nivelul ALT și/sau activității necro-inflamatorii (ANI) și fibrozei (F). [21,48]
- În general, toți pacienții cu ALT >2 x LSN au indicație de tratament dacă nivelul ADN VHB este peste 2 000 UI/ml (20 000 UI/ml după ghidul societății americane de studiu al ficatului).

• La pacienții cu ALT între 1-2 x LSN sau <1 x LSN, cu vârsta peste 40 de ani, se recomandă determinarea ANI și F, cu următoarele recomandări:

- tratament antiviral, dacă există boală semnificativă histologic (inflamație moderată sau severă și/sau fibroză semnificativă, >2F2 pe METAVIR); [21,48]
- monitorizare prin ALT la 3 luni și ADN VHB, respectiv AgHBe și Ac anti-HBe la 6 luni în absența bolii semnificative histologic.

Pacienții aflați în faza de reactivare imună (AgHBe negativ):

• Se recomandă monitorizarea pe o perioadă de 6 luni de la momentul diagnosticului pentru a diferenția pacienții purtători inactivi de cei în faza de reactivare imună. [51]. Pentru diagnosticul statusului de purtător inactiv se indică determinarea concomitentă a AgHBs cantitativ (AgHBs-q) și ADN VHB. Unul dintre beneficiile demonstrate ale AgHBs-q este identificarea adevăraților purtători inactivi („true inactive carriers"). S-a observat că nivelul AgHBs-q <1 000 UI/ml combinat cu ADN VHB <2 000 UI/ml, la un singur moment evaluator, identifică toți purtătorii inactivi infectați cu VHB, genotip D (VPP de 87,9% și VPN de 96,7%). [51]

• Au indicație de tratament toți pacienții la care nivelul ADN VHB >2 000 UI/ml, dacă ALT este >2 x LSN.

• La pacienții cu ALT între 1-2 x LSN sau <1 x LSN, cu vârsta peste 40 de ani, se recomandă determinarea ANI și F, cu următoarele recomandări:

- tratament antiviral, dacă există boală semnificativă histologic (inflamație moderată sau severă și/sau fibroză semnificativă, >A2F2 pe METAVIR); [21,48]
- monitorizare prin ALT la 3 luni și ADN VHB la 6 luni în absența bolii semnificative histologic.

În funcție de beneficiul terapiei antivirale, pacienții cu hepatită cronică cu VHB pot fi încadrați în trei mari categorii de necesitate terapeutică [21,48,50,52,53]:

1. Tratament antiviral ***ferm recomandat:***
   a. hepatita acută fulminantă (indiferent de nivelurile ADN VHB și ALT);
   b. ciroza hepatică compensată și decompensată, indiferent de nivelurile ADN VHB și ALT;
   c. fibroza avansată (F3) cu ADN VHB peste 2 000 UI/ml;
   d. exacerbarea severă a hepatitei cronice preexistente (indiferent de nivelurile ADN VHB și ALT);
   e. statusul AgHBs pozitiv la pacienții care vor urma tratament chimioterapic sau imunosupresor (indiferent de nivelurile ADN VHB și ALT);

2. Tratament antiviral ***recomandat:***
   a. pacienții cu hepatită cronică cu VHB în *faza de clearance imun* (AgHBe pozitiv, ADN VHB replicativ, obișnuit la valori foarte mari, ALT persistent crescut);
   b. pacienții cu hepatită cronică cu VHB în *faza de reactivare imună* (AgHBe negativ, Ac anti-HBe pozitivi, ADN VHB replicativ, ALT intermitent sau persistent crescut);
   c. pacienții cu infecție ocultă cu VHB la care se indică terapie imunosupresoare (Ex: Rituximab), pentru prevenirea reactivării bolii hepatice.
3. Tratament antiviral ***nerecomandat:***
   a. pacienții în *faza de imunotoleranță* (AgHBe pozitiv, ADN VHB cu valori foarte mari, obișnuit peste 10^7 UI/ml, ALT persistent normal); [21,48,50]
   b. pacienții în *faza de purtător inactiv* (AgHBe negativ, Ac anti-HBe pozitivi, ADN VHB sub 2 000 UI/ml sau nedetectabil, ALT persistent normal). [21,48,50]

O mențiune importantă ar fi stabilirea nivelului normal al ALT la 19 UI/ml pentru femei și 30 UI/ml pentru bărbați, față de valorile anterioare de 30 UI/ml pentru femei și 40 UI/ml pentru bărbați. ALT sub LSN la o singură determinare nu exclude boala hepatică semnificativă și riscul de complicații. [20,21]

Pentru evaluarea ANI și F sunt disponibile atât metode neinvazive, serologice (FibroTest®, FibroMax® etc.) și imagistice (elastometria – FibroScan®), cât și metode invazive (puncția biopsie hepatică). Tendința actuală este de folosire a testelor neinvazive datorită siguranței, disponibilității și reproductibilității acestora, comparativ cu biopsia hepatică.

Terapiile antivirale disponibile. La nivel internațional sunt aprobați șapte agenți antivirali cu indicație pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB: 5 molecule de ANN (lamivudină, telbivudină, entecavir, adefovir și tenofovir) și 2 molecule de interferon (interferon alfa convențional și pegylat alfa-2a).

ANN folosiți pentru tratamentul infecției cu VHB sunt împărțiți în funcție de structura chimică în trei clase: L-nucleozide (Lamivudina, LAM, și Telbivudina, LdT), fosfonați nucleozidici aciclici (Adefovir, ADV, și Tenofovir, TDV) și analogi de oxiguanozină (Entecavir, ETV). [50]. Avantajele ANN sunt ușurința administrării pe cale orală și potențialul scăzut al efectelor adverse semnificative clinic. [35]. Dezavantajele utilizării ANN sunt: durata îndelungată a tratamentului, uneori indefinită, riscul selectării mutațiilor de rezistență, reactivarea bolii după întreruperea terapiei și toxicitatea cumulativă. [53]. Toți ANN au potențial variabil de a determina toxicitate mitocondrială și acidoză lactică. [50]

1. Lamivudina (Zeffix®, Epivir HB®, 3TC). LAM reprezintă din punct de vedere structural enantiomerul negativ al 2',3'-didezoxi-3'-thiacitidinei. Este fosforilată de enzimele gazdei și se încorporează sub formă de trifosfat activ în lanțul de ADN viral, determinând blocarea prematură a sintezei de ADN viral. [5,21]. Doza recomandată este de 100 mg/zi pentru adulții cu monoinfecție VHB. La copii, doza este de 3 mg/kg corp/zi, fără a se depăși doza maximă de 100 mg/zi. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Bariera genetică este joasă, o singură mutație determină apariția rezistenței la LAM. Rata cumulativă de rezistență este mare, de la 14%-24% la 1 an până la 60%-70% la 5 ani de terapie. Sunt selectate mutațiile primare de rezistență (M204V/I și A181T), respectiv mutațiile compensatorii, care restaurează capacitatea de replicare a virusului (L180M). [21,54]. În general, LAM este bine tolerată clinic, fără efecte adverse semnificative. [21]

2. Telbivudina (Tyzeka®, Sebivo®, LdT). LdT este un analog nucleozidic cu structură chimică de L-nucleozid și potență antivirală ridicată, superioară LAM. Doza recomandată este de 600 mg/zi, fiind necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. [21]

Bariera genetică de rezistență este joasă, o singură mutație fiind suficientă pentru apariția rezistenței. Rata cumulativă de rezistență este de 12% la 1 an, respectiv 22% la 2 ani de tratament la pacienții AgHBe pozitiv. [54]. Mutația primară de rezistență este M204I, având rezistență încrucișată cu LAM.

LdT este bine tolerată în monoterapie, însă au fost înregistrate cazuri de miopatie și neuropatie periferică, mai ales la pacienții tratați simultan cu interferon pegylat. [21]

3. Entecavir (Baraclude®, ETV). ETV reprezintă structural analogul carbociclic de 2'-dezoxiguanozină, care inhibă cele trei etape ale sintezei de ADN viral: activarea ADN polimerazei, reverstranscripția lanțului de ADN negativ de pe matrița de ARN pregenomic și sinteza lanțului de ADN pozitiv. [21]. Doza recomandată este de 0,5 mg/zi la pacienții naivi la LAM și 1 mg/zi la pacienții cu rezistență la LAM, respectiv pacienții cu ciroză. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. [21]

ETV are barieră genetică înaltă, fiind necesare cel puțin trei mutații pentru apariția rezistenței. La pacienții naivi la ANN, rata de rezistență a fost sub 1,2% la 6 ani de terapie. [21,54]. Totuși, riscul de rezistență la ETV este semnificativ crescut la pacienții cu mutații de rezistență preexistente la LAM (M204V/I ± L180M), ajungând de la 1% la 1 an, până la 57% la 6 ani de terapie. [54]. În acest caz, rezistența la ETV apare în două trepte, inițial sunt selectate mutațiile de rezistență la LAM (M204V/I +

L180M), ulterior mutațiile specifice ETV: I169T, M250V, T184G sau S202I. [54]. Tolerabilitatea este similară LAM.

4. Adefovir Dipivoxil (Hepsera®, ADV). ADV este un analog nucleotidic de adenozin monofosfat cu activitate antivirală relativ redusă. Inhibă activitatea revers transcriptazei și ADN polimerazei virale. Doza recomandată la adulți este de 10 mg/zi, recomandându-se ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. [21]

ADV are o barieră genetică joasă, o singură mutație determinând apariția rezistenței virale (A181V/T sau N236T). Cu toate acestea, mutațiile de rezistență la ADV se selectează mai lent comparativ cu L-nucleozidele. [54]. Pentru pacienții cu AgHBe negativ, rata cumulativă de rezistență este de la 2% la 2 ani, până la 29% la 5 ani de terapie. [21,54]

Tolerabilitatea este bună, principalul efect advers fiind toxicitatea renală care a fost raportată la 3% din pacienții cu boală hepatică compensată după o perioadă de 4-5 ani de terapie continuă. [21]

5. Tenofovir Disoproxil Fumarat (Viread®, TDF). TDF, analog nucleotidic, inițial aprobat pentru tratamentul infecției HIV, fie singur (Viread), fie în combinații fixe cu alte molecule antivirale, reprezintă la acest moment un antiviral de primă intenție în hepatita cronică cu VHB. [21]. Structura chimică este similară cu a ADV. Doza recomandată la adulți este de 300 mg/zi, fiind recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Bariera genetică a TDF este ridicată, până în acest moment nefiind descrise mutații de rezistență la pacienții monoinfectați cu VHB, tratați timp de 3 ani cu TDF54. Pacienții cu mutații preexistente la ADV pot avea o susceptibilitate scăzută la TDF.

TDF, prodrog al tenofovir, este metabolizat inițial în plasmă și ulterior ajunge intracelular, unde este supus proceselor de fosforilare până la forma activă de tenofovir difosfat. În consecință, utilizarea TDF asociază posibile reacții adverse pe termen lung: sindrom Fanconi, insuficiența renală, osteomalacia și scăderea densității minerale osoase. Toate acestea impun monitorizarea periodică a funcției renale, proteinuriei, a fosfatului seric și urinar, respectiv a densității minerale osoase. [21]

Tenofovir alafenamide (TAF), un alt prodrog al tenofovir, beneficiază de un profil farmacologic superior TDF, respectiv stabilitate crescută la nivel plasmatic și tisular, ceea ce scade semnificativ riscul de efecte adverse pe termen lung. În plus, se obțin concentrații intracelulare superioare de tenofovir difosfat la pacienții care primesc TAF, în doze de 25 mg/zi, comparativ cu dozele de TDF de 300 mg/zi. Inițial aprobat pentru tratamentul infecției HIV, în combinații fixe cu alte antivirale, în acest moment este aprobat de FDA ca agent antiviral singular (Vemlidi®) pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB. [55]

6. *Interferonul pegylat alfa-2a (Pegasys®).* Interferonul pegylat alfa-2a este contraindicat la pacienții cu ciroză decompensată din cauza riscului de decompensare severă a bolii cu insuficiență hepatică și sepsis. [50]. Poate fi utilizat la pacienții cu ciroză hepatică compensată, fără semne de hipertensiune portală. [50]

7. *Interferonul convențional alfa.* Profilul farmacocinetic suboptimal al IFN convențional alfa, respectiv timp de înjumătățire scăzut cu necesar de administrare zilnică sau de trei ori pe săptămână, a stat la baza retragerii acestuia din arsenalul terapeutic de primă alegere în hepatita cronică cu VHB. Dozele utilizate sunt de 5 MU zilnic sau 10 MU de trei ori pe săptămână la adulți sau 6 MU/m² suprafață corporală la copii, fără a se depăși doza de 10 MU. [21]. Durata tratamentului este de 16-24 de săptămâni pentru pacienții AgHBe pozitiv și 48 de săptămâni pentru cei AgHBe negativ. [21]. Efectele adverse sunt similare cu ale interferonului pegylat. [Fig. 5, Fig. 6]

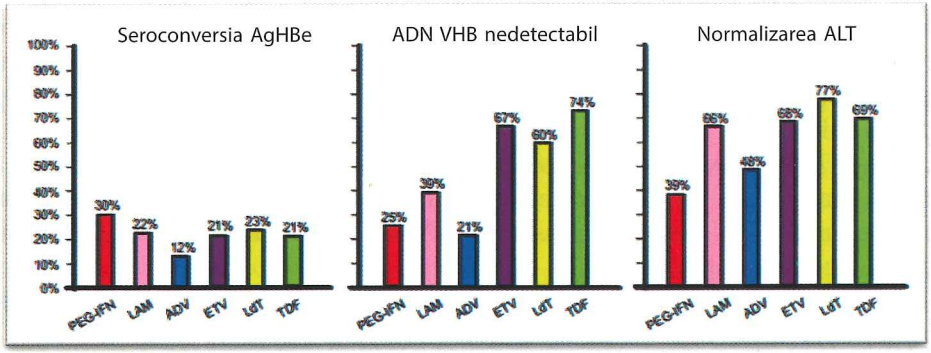

Fig. 5. Eficiența antiviralelor la 48 de săptămâni de tratament evaluată prin rata de seroconversie în sistem HBe, negativarea ADN VHB și normalizarea ALT la pacienții cu hepatită cronică cu VHB AgHBe pozitiv (după ghidul EASL).

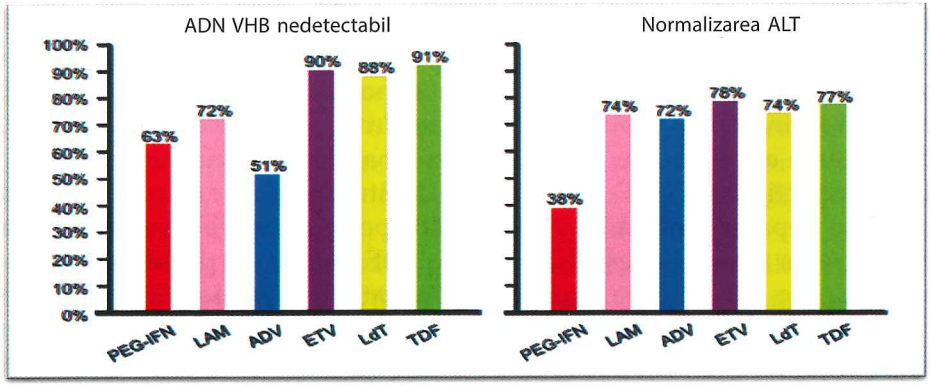

Fig. 6. Eficiența antiviralelor la 48 de săptămâni de tratament evaluată prin rata de negativare a ADN VHB și de normalizare a ALT la pacienții cu hepatită cronică cu VHB AgHBe negativ (după ghidul EASL).

Alegerea terapiei antivirale la pacienții cu hepatită cronică cu VHB:

• *Analogii nucleoz(t)idici.* Sunt opțiuni terapeutice optime la pacienții cu boală avansată (ciroză hepatică compensată sau decompensată), respectiv la cei cu contraindicații ale tratamentului cu Interferon. [50]

Dintre toți ANN disponibili, ETV și TDV sunt de primă alegere datorită profilului favorabil de eficiență, siguranță și rezistență. ETV se recomandă la pacienții cu comorbidități, cu risc de a dezvolta insuficență renală, în timp ce TDV este de preferat la pacientele aflate la vârstă fertilă, fiind încadrat în categoria B de risc teratogen și la pacienții pretratați cu LAM. [50]

LAM, LdT și ADV nu sunt recomandate în terapia de primă linie în hepatita cronică cu VHB din cauza riscului crescut de rezistență (pentru LAM și LdT) și a potenței antivirale suboptimale (pentru ADV). [50]

• *Interferonul pegylat alfa-2a.* Este de primă alegere la pacienții tineri, fără comorbidități, la care se dorește un tratament de scurtă durată. [50]. Pacienții cu AgHBe pozitiv, transaminaze mari, index de activitate histologică crescut, ADN-VHB scăzut și genotip A au cea mai mare probabilitate de răspuns la tratamentul cu Interferon pegylat, comparativ cu alte categorii de pacienți, și reprezintă candidații ideali pentru acest tip de terapie. [50]

• *Terapia combinată.* Având în vedere disponibilitatea actuală a două mari clase de antivirale, terapia combinată anti-VHB presupune asocierea de IFN-pegylat alfa-2a și ANN sau asocierea a doi ANN cu profil de rezistență diferit.

Asocierea de IFN-pegylat alfa-2a și ANN se poate face concomitent, secvențial sau ca adăugare (add-on). Conceptual, asocierea dintre interferon și antiviralele cu acțiune directă pare a fi sinergică, având în vedere mecanismele de acțiune diferite și efectele potențate ale IFN-pegylat la niveluri reduse ale ADN-VHB. [56]. Studiile anterioare, cu prima generație de ANN, au demonstrat efecte sinergice în răspunsul antiviral și scăderea riscului de rezistență, însă cu o rată de răspuns susținut după oprirea terapiei similară cu monoterapia cu interferon. [57,58]. Disponibilitatea ANN cu potență și barieră genetică ridicate (ETV și TDF), precum și interesul pentru obținerea *vindecării funcționale* au condus la dezvoltarea altor scheme de terapie combinată, între IFN-pegylat și ETV/TDF, respectiv între ETV și TDF. [56]. Un studiu recent, care a inclus pacienți cu hepatită cronică cu VHB, AgHBe pozitiv și negativ, a demonstrat că asocierea de IFN-pegylat alfa-2a și TDF pentru 48 de săptămâni s-a asociat cu o pierdere de AgHBs semnificativ mai mare (9,2%), comparativ cu monoterapia cu TDF 120 de săptămâni (0%), monoterapia cu IFN-pegylat alfa-2a 48 de săptămâni (2,8%), respectiv asocierea de TDF și IFN-pegylat alfa-2a 16 săptămâni, urmată de monoterapie cu TDF încă 32 de săptămâni (2,8%). Pierderea de AgHBs a fost înregistrată atât la

pacienții cu AgHBe pozitiv, cât și negativ, indiferent de genotipul viral. [59]. Un alt studiu pe pacienți AgHBe pozitiv a comparat monoterapia cu IFN-pegylat versus IFN-pegylat, urmat de add-on ETV, respectiv ETV urmat de add-on IFN-pegylat. Rata de seroconversie în sistem AgHBe a fost similară între cele trei brațe de studiu. [60]

Asocierea între doi ANN își găsește rațiunea în situații clinice particulare, precum terapia de salvare la pacientul cu eșec anterior la ANN (răspuns viral suboptimal sau dezvoltarea de mutații de rezistență). [56]. De asemenea, pacienții cu AgHBe pozitiv a căror viremie inițială este peste 108 UI/ml ar putea beneficia de terapie combinată *de novo*. [61]

Prevenție. Prevenția primară reprezintă strategia cost-eficientă de control al infecției cu VHB și a complicațiilor pe termen lung, fiind obligatorie în regiunile cu prevalență crescută a portajului de AgHBs. Se descriu două strategii mari de prevenție, în funcție de caracteristicile populației țintă, de contextul epidemiologic general și individual:

1. Prevenția colectivă presupune două tipuri de măsuri aplicate universal în populația generală:

a. Măsuri nespecifice, care au ca obiectiv evitarea expunerii la VHB prin:

– utilizarea și aplicarea corectă de către personalul medical a precauțiilor standard;

– folosirea corectă a metodelor de dezinfecție și sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical și a celui tăietor/înțepător utilizat în cosmetică;

– folosirea obligatorie a materialelor de unică folosință pentru tratamente injectabile, vaccinări, intervenții stomatologice, endoscopice și chirurgicale;

– controlul donatorilor (sânge, produse de sânge sau grefe solide în vederea transplantului), prin determinarea AgHBs, IgG anti-HBc și Ac anti-HBs;

– evitarea expunerii nonprofesionale la VHB (sexual și percutanat/permucos) prin folosirea de prezervativ, truse individuale de manichiură/pedichiură, aparate de ras, evitarea consumului de droguri i.v. etc.);

– creșterea gradului de educație sanitară a populației privind riscurile și căile de transmitere a infecției cu VHB, simptomele bolii și necesitatea vaccinării.

b. Măsuri specifice, bazate pe metode de imunoprofilaxie activă (vaccinare) și pasivă (administrare de imunoglobuline umane specifice anti-VHB).

Vaccinarea anti-VHB, disponibilă din anul 1980, rămâne cea mai sigură și eficientă metodă de control al infecției cu VHB și al complicațiilor pe termen lung. [25]

Sunt disponibile două tipuri de vaccinuri:

• *Vaccinurile plasmatice,* obținute prin purificarea AgHBs din plasma pacienților cu infecție cronică cu VHB. [25]. Conțin particule purificate de AgHBs inactivate prin căldură. [40]. La nivel mondial sunt licențiate peste 15 preparate de vaccinuri plasmatice. [25]

• *Vaccinurile recombinante* (Engerix B și Recombivax) sunt obținute prin tehnici de inginerie genetică folosind AgHBs sintetizat în celulele de drojdie de bere *(Saccharomyces cerevisiae)* sau celule de mamifere în care a fost inserată gena AgHBs. [25]. Aceste vaccinuri conțin suspensii de AgHBs neglicozilat, adsorbit pe hidroxid de aluminiu și conservate cu thiomersal.

Nu există diferențe semnificative între aceste două tipuri de vaccinuri în ceea ce privește siguranța și imunogenicitatea. [25]. În România, vaccinul disponibil este Engerix-B, în doză de 10 μg AgHBs/0,5 ml (pentru copii) și 20 μg/1 ml (doza de adult). [22]. Schema de vaccinare cel mai des utilizată este administrarea intramusculară (i.m.) a 3 doze de vaccin la 0, 1 și 6 luni, cu rapel la 5 ani. [39,40]. Doze crescute de vaccin sau mai multe rapeluri (0, 1, 2, 12 luni) se pot recomanda pacienților hemodializați sau altor categorii de pacienți imunodeprimați. [39]. Vaccinul se poate administra și intradermic, în doze de 2-5 μg, la același interval cu administrarea i.m., având rate de seroconversie în sistem HBs similare cu schemele clasice de vaccinare. [40]

Vaccinarea anti-VHB determină un răspuns în Ac anti-HBs în titru protector (>10 UI/ml) la 95% dintre copiii vaccinați și, respectiv, la 90% dintre adulții vaccinați. [25,39]. Revaccinarea este eficientă la 80% dintre cei care nu au răspuns după prima schemă completă. Nu se recomandă revaccinarea nonresponsivilor după a doua serie de vaccinare. [25]

OMS a recomandat introducerea vaccinării universale anti-VHB în toate țările după sfârșitul anului 1997, având ca obiectiv primar reducerea cazurilor noi de infecție cu VHB la copii, cu 80% după anul 2001. [62]. Până în anul 2008, aproximativ 71% dintre țări au aplicat recomandările OMS, cu o rată de acoperire vaccinală de cca 80% pentru 3 doze de vaccin. [62]

Vaccinarea anti-VHB este recomandată următoarelor categorii populaționale:

• tuturor nou-născuților conform programului național de vaccinare;

• personalul medico-sanitar;

• persoanelor aparținând grupurilor populaționale la risc (homosexuali, heterosexuali cu parteneri multipli, contacți familiali, hemofilici și politransfuzați, deținuți, personalul din serviciile de psihiatrie și serviciile de pază, turiști care călătoresc în zone endemice).

Nu au indicație de vaccinare persoanele cu infecție VHB (AgHBs pozitiv) sau cu infecție VHB rezolvată (AgHBs negativ, IgG anti-HBc pozitivă, cu sau fără Ac anti-HBs). [40]

Vaccinarea anti-VHB este în general bine tolerată, fiind totuși raportate efecte advesre rare: durere locală, alergie la drojdia de bere și foarte rar sindrom Guillain-Barré.

Rata de seroconversie este mai mare la copii și tineri, cu procente mai scăzute la vârstnici, imunodeprimați, obezi și fumători. [40]

2. ***Prevenția individuală*** (profilaxia post-expunere prin imunoprofilaxie activă și pasivă):

• *Expunerea perinatală* a nou-născutului la VHB reprezintă o situație particulară a profilaxiei post-expunere. Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției cu VHB presupune o serie de măsuri care se inițiază din timpul perioadei de sarcină și continuă în primele 3-6 luni post-partum. În funcție de încărcătura virală la mamă, în general ADN VHB peste 200 000 UI/ml, se recomandă administrarea de antivirale (TDF, LdT sau LAM), începând cu săptămâna 28-32 de sarcină și până la 3 luni post-partum. [63]. Adițional, în primele 12 ore post-partum, se recomandă vaccinarea anti-VHB, concomitent cu administrarea de imunoglobuline umane specifice anti-VHB (HBIG) în doză de 0,5 ml (i.m.) în regiuni anatomice diferite. [64]. Există controverse privind rolul benefic al nașterii prin cezariană în reducerea riscului de transmitere a infecției cu VHB, respectiv privind rolul alăptării în creșterea riscului de infecție cu VHB la nou-născuții din mamele care primesc terapie antivirală concomitent cu imunoprofilaxia activă și pasivă la nou-născut. [63]. Se recomandă ca aceste măsuri suplimentare să fie luate de la caz la caz, cu consimțământul informat al mamei, în echipă mixtă, obstetrician, neonatolog, infecționist. Eficiența profilaxiei post-expunere perinatale este de 85%-95% după administrarea simultană a vaccinului și HBIG, respectiv de 70%-95% după vaccinare. [39]

• *Expunerea accidentală* la infecția cu VHB, percutanată sau pe mucoase, necesită, cât mai rapid de la momentul expunerii, aplicarea măsurilor de profilaxie post-expunere la toate persoanele nevaccinate sau vaccinate, dar fără controlul răspunsului în Ac anti-HBs. Se recomandă vaccinarea anti-VHB, prima doză administrată cât mai rapid, ideal în primele 12 ore, după expunere. Dacă sursa este cunoscută AgHBs pozitiv, se recomandă administrarea suplimentară de HBIG, în doză de 0,06 ml/kg corp (maximum 5 ml). [25,39,40]. Nu există date de eficiență a măsurilor de profilaxie (vaccinare și administrare de HBIG) dacă administrarea lor se face la mai mult de 7 zile de la momentul expunerii. [25,39]. Celelalte două doze ale vaccinului se vor administra conform programului de vaccinare, la 1 lună și, respectiv, la 6 luni. Există și scheme rapide de vaccinare, la 0, 1, 2 și 12 luni de la expunere. Persoanele vaccinate, cu răspuns documentat în Ac anti-HBs (>10 UI/ml), nu necesită profilaxie post-expunere. Persoanele vaccinate, dar fără documentarea răspunsului postvaccinal, necesită determinarea cât mai rapidă a titrului de Ac anti-HBs. Dacă

nu se este posibil, sau titrul Ac anti-HBs este sub 10 UI/ml, se impune o nouă vaccinare. Persoanele care nu au dezvoltat Ac anti-HBs după o primă schemă de vaccinare necesită administrarea a două doze de HBIG la interval de o lună, simultan cu revaccinarea completă.

Perspective. Terapiile disponibile la acest moment pentru tratamentul infecției cronice cu VHB au ca obiectiv prevenirea evoluției bolii spre CH, CHC și deces. Cu toate că dispunem de ANN cu potență antivirală și barieră genetică înalte, care asigură blocarea completă și susținută a replicării virale, există dezavantaje considerabile ale acestor terapii, precum necesitatea unei terapii de lungă durată, reactivarea bolii după oprirea terapiei, persistența riscului de apariție a CHC și rata scăzută de *vindecare funcțională*.

Perspectiva terapiei în hepatita cronică cu VHB aparține dezvoltării noilor molecule cu acțiune antivirală, respectiv a noilor strategii de terapie. Cel mai probabil, terapia combinată reprezintă viitorul terapeutic în hepatita cronică cu VHB, prin asocierea de antivirale cu acțiune imunomodulatoare, inhibitori ai expresiei genice și replicării virale și molecule care țintesc rezerva de ADNccc. [65]

În acest moment, se află în faza de studii preclinice și clinice molecule cu acțiune antivirală al căror mecanism de acțiune diferă în funcție de etapa pe care o interferă în ciclul de replicare virală, respectiv în mecanismele imune cu rol antiviral [56,57]:

- inhibitori de intrare;
- inhibitori ai formării și stabilității ADNccc;
- inhibitori ai capsidei virale;
- inhibitori ai expresiei genice;
- agoniștii de Toll-Like Receptors (TLR), în mod particular TLR-7;
- blocanți ai PD1 (programmed cell death protein 1) și ai altor semnale co-inhibitorii;
- vaccinurile terapeutice.

a. Inhibitorii de intrare reprezintă o clasă terapeutică folosită cu succes în tratamentul infecțiilor virale acute sau cronice. Utilizarea inhibitorilor de intrare poate fi folosită atât pentru prevenirea infecției cu VHB *de novo* (reinfecția post-transplant, prevenirea transmiterii verticale, profilaxia post-expunere), cât și pentru tratamentul infecției cronice cu VHB. [56]. Având în vedere că virusul hepatitic D (VHD) utilizează aceleași căi de intrare cu ale VHB, o altă potențială indicație a inhibitorilor de intrare este tratamentul hepatitei cronice VHB și VHD. Mecanismul de acțiune este legat de blocarea receptorului hepatocitar specific al VHB, respectiv receptorul NTCP, a cărui funcție naturală este de transportor al sărurilor biliare conjugate. Primul reprezentant al acestei clase terapeutice, *Myrcludex B*, derivat sintetic al peptidului N-acetilat pre-S1, este evaluat

în studii clinice în derulare, la pacienții cu hepatită cronică cu VHB, cu sau fără infecție asociată cu VHD. Datele raportate în 2014 susțin că Myrcludex B este un antiviral sigur și bine tolerat la pacienții cu infecție cronică cu VHB, cu sau fără coinfecție VHD, determină scăderea ADN VHB și ARN VHD, respectiv reduce indexul de activitate a bolii. [56]. De asemenea, alte molecule deja cunoscute, precum ciclosporina A și derivații acesteia (alisporivir), hipocolesterolemiante (ezetimibe) se fixează și inhibă funcția NTCP. [56]

b. Inhibitori ai formării și stabilității ADNccc. Persistența ADNccc intranuclear, considerată principalul obstacol împotriva eradicării virale, este responsabilă de reactivarea *infecției cu VHB rezolvate* la pacienții cu imunosupresie. Sunt în curs de dezvoltare molecule cu diferite mecanisme de acțiune, precum eliminarea directă a ADNccc existent intranuclear sau blocarea activității transcripționale a ADNccc. [56]. Direcțiile de cercetare au la bază dezvoltarea de endonucleaze specifice, nucleaze și inhibitori ai RNA-zei H. [56,67]

c. Inhibitori ai capsidei virale. Capsida virală și proteina de capsidă sau proteina de miez (AgHBc) dețin un rol major în ciclul de replicare virală, alături de menținerea și amplificarea nivelului de ADNccc intranuclear. [65]. Mecanismele de acțiune ale compușilor din această clasă se bazează pe alterarea sau inhibarea selectivă a încapsidării ARN-ului pregenomic, blocarea împachetării nucleocapsidei sau ambele mecanisme. [56]. Derivații de fenilpropenamidă, AT-61 și AT-130, inhibă selectiv împachetarea ARN-ului pregenomic rezultând formarea de capside virale „goale". Acționează atât pe tulpinile virale sălbatice, cât și pe cele cu mutații de rezistență la LAM. [56]. Heteroarildihidropirimidinele inhibă producția noilor particule de VHB prin blocarea formării capsidei virale. Reprezentantul acestor compuși, Bay 41-4109, inhibă etapa de împachetare a capsidei virale și reduce timpul de semiviață al proteinei de capsidă. [65]

d. Inhibitorii expresiei genice reprezintă o clasă promițătoare de antivirale, având la bază terapii moleculare care țintesc și degradează ARN-ul mesager: oligonucleotide antisens, ribozime și lanțuri scurte, 21-25 de nucleotide, de ARN complementar care interferă cu ARN-ul mesager viral (siRNAs, short interfering RNAs). [56,65]. Principalul reprezentant al acestei clase, ARC-520©, un compus sintetic policonjugat de ARN complementar, se află în curs de evaluare într-un studiu de fază II, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus pacienți cu hepatită cronică cu VHB, AgHBe negativ, în tratament antiviral cu ETV. [65]. Datele preliminare au arătat o reducere semnificativă, cu până la 50%, a nivelului seric de AgHBs după o singură administrare i.v., scădere care s-a menținut până la 43 de zile post-tratament. [65]

e. Terapiile cu acțiune imunomodulatoare: agoniști de TLR-7, blocanți ai PD1 și vaccinuri terapeutice. Patogenia infecției cu VHB este în mare parte mediată imun, atât în ceea ce privește evoluția infecției acute, cât și în infecția cronică, unde predomină defectele calitative și/sau cantitative ale răspunsului imun mediat de limfocitele B și T. Sunt în curs de cercetare mai multe strategii de terapie mediată imun, respectiv agoniștii de TLR-7, blocanți ai PD1 și vaccinurile terapeutice. [65]

- *Agoniștii de TLR-7,* prin stimularea eliberării de IFN alături de alte citokine și chemokine, determină activarea limfocitelor natural-killer și a limfocitelor T citotoxice, simultan cu activarea răspunsului imun înnăscut și dobândit. [65]. Un studiu preclinic recent a arătat că tratamentul de scurtă durată cu GS-9620 determină un răspuns antiviral robust și susținut, constând în reducerea nivelului de ADNccc, respectiv scăderea ADN VHB și AgHBs-q la marmotă. [66]
- *Blocanții PD1* sunt molecule aflate în curs de dezvoltare în oncologie având în vedere restaurarea imună antitumorală și creșterea supraviețuirii. Aceste molecule par promițătoare în studiile preclinice în asociere cu alte antivirale orale (ETV) și vaccinuri terapeutice. [56]
- *Vaccinurile terapeutice* aflate în curs de cercetare folosesc diverse ținte antigenice (ex. AgHBs) sau fragmente de ADN viral. Cu toate că rezultatele din studiile in vitro și preclinice par promițătoare, totuși rezultatele preliminare din studiile clinice sunt dezamăgitoare. [65]

Cazuri clinice

CAZ I: *Hepatita acută cu VHB – forma comună*

Istoric. Pacient în vârstă de 37 de ani, din mediul rural, se internează în luna aprile pentru o simptomatologie debutată cu 7 zile anterior, în afebrilitate, cu astenie fizică, greață, disconfort în etajul abdominal superior, ulterior urină hipercromă, scaune hipocolice și icter sclerotegumentar. Anterior prezentării a fost evaluat imagistic, prin ecografie abdominală, excluzându-se o cauză obstructivă a sindromului icteric.

Antecedente personale patologice. Pacient fără antecedente personale patologice semnificative.

Anchetă epidemiologică. Pacientul neagă fumatul, consumul de alcool, droguri sau expunerea la alte toxice; relatează contacte sexuale ocazionale, neprotejate, cu partenere necunoscute; neagă proceduri medico-chirurgicale invazive în ultimele 6 luni; fără proveniență din focar de hepatită acută virală.

Tablou clinic. Pacient afebril, stare generală relativ bună, orientat temporospațial, indice de masă corporală (IMC) 23,5, icter sclerotegumentar prezent, fără sindrom hemoragipar cutaneomucos, echilibrat respirator și cardiovascular, abdomen suplu, dureros la palpare în epigastru, ficat palpabil la 3 cm sub rebordul costal, marginea inferioară rotunjită, consistență crescută, sensibil la palpare, splină nepalpabilă, fără flapping tremor, fără redoare de ceafă.

Date de laborator:

Teste nespecifice. Hemogramă: formulă leucocitară normală și trombocitopenie ușoară (142 × 10^3/µl), fără sindrom inflamator biologic. Coagulogramă: concentrație de protrombină 72%, aPTT în limite normale. Sindrom de citoliză hepatică cu raport ALT/AST supraunitar (ALT 2 650 U/l, AST 2 100 U/l), colestază (GGT 275 U/l, FA 280 U/l) și hiperbilirubinemie mixtă, cu predominanța fracțiunii directe (BT 10,6 mg/dl, BD 8,1 mg/dl, BI 2,5 mg/dl). Electroforeză: în limite normale, cu raport albumine/globuline supraunitar. Profil metabolic: glicemie 86 mg/dl (*á jeun*), dislipidemie (colesterol total 205 mg/dl, trigliceride 145 mg/dl). Examen sumar de urină: nitriți negativi, albumină și glucoză negative, pigmenți biliari prezenți, urobilinogen pozitiv. Fără alte modificări: lipază, uree, creatinină, ionogramă.

Teste specifice diagnosticului etiologic și diferențial: IgM anti-VHA și VHE negativ. *AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv,* Ac anti-HBe negativi, *IgM anti-HBc pozitiv,* IgG anti-HBc pozitiv, Ac anti-HBs negativi. IgM anti-VHD negativ, IgG anti-VHD negativ. Ac totali anti-VHC negativi. *ADN VHB 160 200 UI/ml.* Ac/Ag-HIV negativ. VDRL și TPHA negativi.

Diagnostic pozitiv. Pe baza datelor epidemiologice, clinice și de laborator se susține diagnosticul de: *Hepatită acută cu VHB, formă icterică medie, cu debut digestiv.*

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al hepatitei acute virale este similar indiferent de etiologie. Astfel, principalele diagnostice diferențiale luate în calcul au fost:

- Alte etiologii de hepatită acută virală: coinfecția VHB/VHD; suprainfecția VHD la un pacient cu infecție cronică cu VHB; infecția cu VHA și VHE; infecția acută cu VHC în faza de fereastră imunologică; reactivarea unei infecții cronice cu VHB nediagnosticată anterior.
- Alte cauze de hepatită: primoinfecția sau reactivarea infecției latente cu CMV, EBV, Toxoplasma gondii, HSV 1, 2; lues; infecția cu HIV; leptospiroza; febra Q.
- Alte cauze de hepatită acută nonvirală: hepatita acută alcoolică, hepatita autoimună, hepatita toxică.
- Alte cauze de icter prehepatic (ex. hemoliză), hepatocelular sau obstructiv.

Tratament. Având în vedere diagnosticul de hepatită acută cu VHB la un pacient tânăr, aparent imunocompetent, fără criterii de insuficiență hepatică acută, cu probabilitate crescută de debarasare spontană de AgHBs, s-a decis internarea pacientului și s-a instituit tratament patogenetic și simptomatic: acid ursodezoxicolic (Ursofalk®) în doză de 10 mg/kg corp/zi, antiemetic, hepatoprotector.

Evoluție. Evoluția pacientului pe perioada celor 10 zile de internare a fost lent favorabilă, atât clinic (rezoluția manifestărilor digestive și diminuarea intensității icterului), cât și biologic (scăderea transaminazelor sub 10 x LSN, enzimelor de colestază și bilirubinei totale).

Evaluare periodică lunară, pentru primele 6 luni de la diagnostic, a arătat inițial seroconversia în sistemul AgHBe, ulterior scăderea nivelului AgHBs până la dispariție cu apariția Ac anti-HBs. Dispariția AgHBs și apariția Ac anti-HBs în primele 6 luni stabilește diagnosticul de *infecție cu VHB rezolvată.*

Prognostic. Din punct de vedere al infecției cu VHB prognosticul este favorabil, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Cu toate acestea, în condițiile imunodepresiei secundare unui tratament biologic sau citotoxic, există riscul de reactivare a infecției cu VHB ca urmare a persistenței ADNccc intrahepatocitar, chiar la pacienții cu infecție rezolvată.

Mesaje:

- diagnosticul serologic de hepatită acută cu VHB se susține prin AgHBs pozitiv și IgM anti-HBc pozitiv;
- tratamentul antiviral cu ANN se recomandă în cazurile severe și fulminante de hepatită acută cu VHB;
- riscul de cronicizare a infecției acute cu VHB este dictat de vârsta pacientului la momentul infecției și statusul imun;

CAZ 2: *Reactivarea hepatitei cronice cu VHB la imunodeprimat*

Istoric. Pacientă în vârstă de 48 de ani, cunoscut de 8 luni cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, pentru care a efectuat polichimioterapie tip CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicin, vincristin, prednison), radioterapie și terapie biologică cu Rituximab până în urmă cu 2 luni, cu obținerea remisiunii, prezintă de aproximativ 4 săptămâni sindrom de citoliză hepatică moderată cu raport ALT/AST supraunitar (ALT: 128 U/l, AST: 85 U/l). Investigațiile efectuate în altă unitate medicală stabilesc diagnosticul de hepatită cronică cu VHB, AgHBe negativ. Evaluarea gradului de activitate și a stadiului de fibroză prin teste serologice noninvazive (FibroMax®) au evidențiat activitate crescută (A3) și fibroză medie (F2). De 7 zile dezvoltă astenie fizică marcată, icter, prurit generalizat, urină hipercromă și scaune hipocolice.

Antecedente personale patologice. LMNH difuz cu celulă mare B în remisiune după terapie citotoxică CHOP, radioterapie și terapie biologică cu Rituximab 6 luni, cu obținerea remisunii.

Anchetă epidemiologică. Pacientă nevaccinată anti-VHB, cu AgHBs negativ anterior instituirii terapiei antivirale, fără alți markeri serologici efectuați.

Evaluarea contacților intrafamiliali (mama și soțul) nu a evidențiat prezența infecției cu VHB actuală sau în antecedente (AgHBs și IgG anti-HBc negativi).

Tablou clinic. Pacientă afebrilă, stare generală relativ bună, normoponderală (IMC 22,5), icter sclerotegumentar prezent, fără sindrom hemoragipar cutaneomucos, hiperpigmentare cutanată regiune supraclaviculară bilateral post-radioterapie, fără limfadenopatii palpabile superficial, echilibrată respirator și cardiovascular, abdomen suplu, ficat cu marginea inferioară la 3 cm sub rebordul costal, margine inferioară rotunjită, consistență elastică, nedureros la palpare, splină nepalpabilă, fără flapping tremor, fără semne de encefalopatie hepatică, fără redoare de ceafă.

Date de laborator. Având în vedere istoricul oncologic, investigațiile efectuate au avut ca obiective diagnosticul complet al infecției cu VHB (forma clinică, stadiul de evoluție al bolii) și precizarea statusului hematologic actual.

Teste nespecifice. Hemogramă cu leucocite formulă leucocitară normală, hemoglobină (12,8 g/dl) și trombocite (185 × 10^3/μl) normale. Coagulogramă normală: concentrația de protrombină 85%. Sindrom inflamator biologic absent: VSH 15 mm/1 h, fibrinogen 350 mg/dl, PCR 2,2 mg/dl. Sindrom

de citoliză hepatică severă și colestază intrahepatică: ALT 3 200 U/l; AST 2 580 U/l; ALKP 270 U/l; GGT 145 U/l; hiperbilirubinemie mixtă: bilirubină totală 5,1 mg/dl; bilirubină directă 3,8 mg/dl; bilirubină indirectă 1,3 mg/dl. Alte enzime de citoliză: LDH 2 100 U/l. Electroforeza proteinelor serice, fără modificări, cu raport A/G 1,4; în rest, fără alte modificări patologice. Markeri tumorali: alfa-fetoproteina 6,8 ng/ml;

Teste specifice diagnosticului etiologic și diferențial: IgM anti-VHA și VHE negativ. *AgHBs pozitiv,* AgHBe negativ, *Ac anti-HBe pozitivi,* IgM anti-HBc negativ, *IgG anti-HBc pozitiv,* Ac anti-HBs negativi. IgM anti-VHD negativ, IgG anti-VHD negativ. Ac anti-VHC negativi. ADN VHB 115 000 000 UI/ml. IgM-EBV negativ. IgG-EBV pozitiv. IgM-CMV negativ. IgG-CMV pozitiv. IgM-Toxoplasma gondii negativ, IgG-Toxoplasma gondii negativ. IgM-HSV 1,2 negativ; IgG-HSV 1,2 negativ. Ac/Ag-HIV negativ. VDRL și TPHA negativi.

Alte examene de laborator și paraclinice: frotiu de sânge periferic: fără limfocite atipice; CT (torace, abdomen și pelvis) cu substanță de contrast: fără modificări patologice.

Diagnostic pozitiv. Hepatită cronică cu VHB, AgHBe negativ, reactivată post-terapie imunosupresoare, puseu de citoliză hepatică severă, formă clinică icterică. LMNH difuz cu celulă mare B, în remisiune.

Diagnostic diferențial. În acest caz s-au luat în discuție principalele diagnostice diferențiale: hepatită acută virală *de novo;* reactivarea unei infecții oportuniste cu determinism hepatic în contextul imunodepresiei; recăderea și progresia LMNH cu infiltrare hepatică.

Tratament. Tratamentul hepatitei cronice cu VHB reactivată post-terapie imunosupresoare reprezintă o urgență medicală și necesită instituirea rapidă a terapiei antivirale cu ANN. S-a inițiat în regim de urgență tratament antiviral cu Entecavir 0,5 mg/zi. Durata terapiei antivirale este indefinită și urmează aceleași criterii de oprire a terapiei ca la hepatita cronică cu VHB. S-au asociat acid ursodezoxicolic (Ursofalk®) în doză de 10 mg/kg corp/zi și hepatoprotector.

Evoluție. Evoluția pacientei sub tratamentul antiviral cu Entecavir a fost lent favorabilă cu reducerea progresivă a sindromului de citoliză și colestază. S-a externat la 12 zile de tratament, anicterică și fără alte acuze subiective.

Prognostic. În ceea ce privește infecția cronică cu VHB, prognosticul pe termen scurt, mediu și lung este favorabil sub tratamentul antiviral pe o durată indefinită sau până la obținerea *vindecării funcționale* (seroconversia în sistem HBs). Prognosticul pe termen lung este dictat de evoluția bolii de fond, existând riscul de recădere, ceea ce impune monitorizare periodică conform protocolului oncologic.

Mesaje:

– se recomandă screening-ul complet al infecției cu VHB prin: AgHBs, IgG anti-HBc și Ac anti-HBs la toți pacienții care au indicație de terapie imunosupresoare;

– pacienții cu risc de reactivare au indicație de terapie preemptivă cu ANN, anterior inițierii terapiei imunosupresoare și continuată încă 6-12 luni după terminare;

– Rituximab, anticorp monoclonal anti-CD20, asociază un risc crescut de reactivare, inclusiv la pacienții cu infecție cu VHB rezolvată (AgHBs negativ, IgG anti-HBc pozitiv) și se recomandă terapie preemptivă cu ANN.

BIBLIOGRAFIE

1. Kim W.R., Epidemiology of Hepatitis B in the United States. Hepatology 2009;49:28-34.
2. Peters M.G., Hepatitis B Virus Infection. London: Current Medicine Group, 2006, p. 1.
3. Lai C.L., Discovery and Classification. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 1-8.
4. Diensatg J.L., Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med 2008;359:1486-500.
5. Koziel J.M., Siddiqui A., Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas and Bennett's, 6th ed. 2005, p. 1864-1890.
6. Bertoletti A., Gehring A.J., The immune response during hepatitis B virus infection. J General Virol 2006;87:1439-1449.
7. Tavis J.E., Hepatitis B., The virus. Viral Hepatitis: Five decades of Progress and Promises for the Future. Postgraduate Course. Hynes Convention Center Boston, Massachusetts, 2010, p. 29-34.
8. Căruntu F.A., Gheorghiță V., HBV Chronic Hepatitis during Chemotherapy - an Immune Controlled Disease. J Gastrointestin Liver Dis 2008;17(4):445-449.
9. Kann M., Structural and Molecular Virology. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 9-22.
10. Doo E.C., Ghany M.G., Hepatitis B Virology for Clinicians. Chronic Hepatitis B: An Update. Clinics in Liver Disease, Vol. 14. Saunders. 2010;(3):397-408.
11. Hepatitis B virus from Epidemiology of Infectious Diseases. Available at: http://ocw.jhsph.edu. Copyright© Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Creative Commons BY-NC-SA.
12. Dandri M., Peterson J., HBV Virology. Hepatology - A Clinical Textbook. In Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. (eds.), 4th ed. Flying Publisher, 2013, p. 68-87.
13. Dienstag J.L., Isselbacher K.J., Hepatite acute virale. In Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K., et al (eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. 1998, p. 1847-1864.
14. Căruntu F.A., Gheorghiță V., Hepatita acută și cronică cu virusul hepatitic B. Coinfecția VHB-VHD. Edit. Universitară "Carol Davila", București, 2012. ISBN: 978-973-708-617-4.
15. Liang T.J., Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology 2009;49:S13-S21.
16. Buti M., Craig M.A., King E., Nyberg K., Treatment Update. Mechanisms of Resistance to Anti-HBV Agents. Clinical Care Options/Hepatitis 2009:1-16.
17. Jilbert A.R., Burell C.J., Triatni M., Kann M., Hepatitis B Virus Replication. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 43-53.
18. Yan H., Zhong G., Xu G., et al, Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. eLife 2012;1:e00049.
19. Urban S., Schulze A., Dandri M., Petersen J., The replication cycle of hepatitis B virus. J Hepatol 2010;52:282-284.
20. Gish R.G., Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B. Clinical Care Options. Hepatitis (www.clinicaloptions.com/hepatitis).
21. Lok A.S.F., McMahon B.J., Chronic Hepatitis B: Update 2009. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009;50:1-36.
22. Căruntu F.A., Prevalence of HBeAg and HBV Genotypes in Romania. Poster prezentat la Digestive Disease Week, 2008, San Diego.
23. Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K., et al, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. 1998, p. 1847-1864.
24. Milich D., Liang T.J., Exploring the Biological Basis of Hepatitis B e Antigen in Hepatitis B Virus Infection. Hepatology 2003;38:1075-1086.
25. Heathcote J., Elewaut A., Fedail S., et al, WGO Practice Guidelines: Management of acute viral hepatitis. 2003.
26. Farell J., Dienstag J., Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 115-130.

27. Chang K.-M., Hepatitis B Immunology for Clinicians. Clinics in Liver Disease. Chronic Hepatitis B: An Update, Vol. 14. Saunders. 2010;3:409-424.
28. Bertoletti A., Maini M.K., Ferrari C., The host-pathogen interaction during HBV infection: immunological controversies. Antiviral Therapy 2010;15(Suppl. 3):15-24.
29. Bertoletti A., Ferrari C., Kinetics of the Immune Response During HBV and HCV Infection. Hepatology 2003;38:4-13.
30. Rehermann B., Immune Responses in Hepatitis B Virus Infection. Seminars in Liver Disease, Vol. 23. 2003;1:21-37.
31. Mason W., Litwin S., Pathogenesis of Hepadnavirus Infections. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 99-114.
32. Ferrari C., Missale G., Boni C., et al, Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 2003;39:36-42.
33. Alatrakchi N., Koziel M.J., Antiviral T-cell responses and therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol 2003;39:631-634.
34. Thimme R., Wieland S., Steiger C., et al, CD8+ T Cells Mediate Viral Clearance and Disease Pathogenesis during Acute Hepatitis B Virus Infection. J Virol 2003:68-76.
35. Ganem D., Prince A.M., Hepatitis B Virus Infection - Natural History and Clinical Consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
36. Chang J.J., Lewin S.R., Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunol Cell Biol 2007;85:16-23.
37. Tan A.T., Koh S., Goh W., et al, A longitudinal analysis of innate and adaptative immune profile during hepatic flares in chronic hepatitis B. J Hepatol 2010;52:330-339.
38. Goodman Z., Histopathology of Hepatitis B Virus Infection. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 131-143.
39. Curry M.P., Chopra S., Acute Viral Hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas and Bennett's, 6th ed. 2005, p. 1426-1441.
40. Rebedea I., Hepatita Acută Virală tip B. Boli Infecțioase. Edit. Medicală, București, 2000, p. 274-283.
41. Polson J., Lee W.M., AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. Hepatology 2005;41:1179-1197.
42. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. J Hepatol 2005;42:115-123.
43. Lee W.M., Etiologies of Acute Liver Failure. Seminars in Liver Disease 2008;28:142-152.
44. Tibbs C., Williams R., Viral causes and management of acute liver failure. J Hepatol 1995;22(Suppl. 1):68-73.
45. McMahon B.J., Natural History of Chronic Hepatitis B. Clinics in Liver Disease. Chronic Hepatitis B: An Update, Vol 14. Saunders. 2010;3:381-396.
46. Kao J.H., Chen D.S., The Natural History Of Hepatitis B Virus Infection. Hepatitis B Virus. International Medical Press, London, 2002, p. 161-172.
47. McMahon B.J., The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Hepatology 2009;49:45-55.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-185.
49. Ghid de practică medicală OMGE. Managementul hepatitelor virale acute. Rom J Gastroenterol 2004;13:257-264.
50. Jafri S.M.R., Lok A.S.F., Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. Clinics in Liver Disease. Chronic Hepatitis B: An Update, Vol. 14. Saunders. 2010;3:425-438.
51. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., et al, Hepatitis B Surface Antigen Serum Levels Help to Distinguish Active From Inactive Hepatitis B Virus Genotype D Carriers. Gastroenterology 2010;139:483-490.
52. Liaw Y.-F., Leung N., Kao J.-H., et al, Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2008;2:263-283.
53. Han S.-H.B., Current Therapy of Hepatitis B. Viral Hepatitis: Five decades of Progress and Promises for the Future. Postgraduate Course. Hynes Convention Center Boston, Massachusetts, 2010, p. 36-43.

54. Ghany M.G., Drug Resistance in Antiviral Therapy of Hepatitis B. Viral Hepatitis: Five decades of Progress and Promises for the Future. Postgraduate Course. Hynes Convention Center Boston, Massachusetts, 2010, p. 44-51.
55. https://aidsinfo.nih.gov/drugs/514/tenofovir-alafenamide/0/patient (accesat pe 30 august 2017).
56. Liang T.J., Block T.M., McMahon B.J., et al, Present and Future Therapies of Hepatitis B: From Discovery to Cure. Hepatology 2015;62:1893-1908.
57. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X., et al, Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
58. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F., et al, Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206-1217.
59. Marcellin P., Ahn S.H., Ma X., et al, Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2016;150(1):134-144.
60. Xie Q., Zhou H., Bai X., et al, A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B. Clin Infect Dis 2014;59:1714-1723.
61. Lok A.S., Trinh H., Carosi G., et al, Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2012;143:619-628.
62. Chang M.H., Hepatitis B Vaccination: Disease and Cancer Prevention - A Taiwanese Experience. Clinics in Liver Disease. Chronic Hepatitis B: An Update, Vol. 14. Saunders. 2010;3:520-530.
63. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.-Mi, Hwang J.P., Jonas M.M., Murad M.H., AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2015;1-23.
64. Buchanan C., Tran T.T., Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy. Clinics in Liver Disease. Chronic Hepatitis B: An Update, Vol. 14. Saunders. 2010;3:495-504.
65. Alaluf M.B., Shlomai A., New Therapies for Chronic Hepatitis B. Liver International 2016;36(6):775-782.
66. Menne S., Tumas D.B., Liu K.H., et al, Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. J Hepatol 2015;62:1237-45.
67. Dawood A., Basit S.A., Jayaraj M., Gish R., Drugs in Development for Hepatitis B. Drugs 2017;77:1263-1280.

HEPATITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ CU VIRUSURILE HEPATITICE B ȘI D

Florin Alexandru Căruntu, Valeriu Gheorghiță

Cuvântul autorilor: *Acest capitol a fost redactat în scop didactic după monografia „Hepatita acută și cronică cu virus hepatitic B. Coinfecția VHB-VHD", Editura Universitară „Carol Davila", București, 2012, scrisă de aceiași autori.*

Prezentare generală. În ultimele decenii s-a înregistrat o scădere a incidenței infecției cu virusul hepatitic D (VHD), cel mai probabil ca urmare a implementării programelor de vaccinare anti-VHB și a îmbunătățirii

condițiilor socio-economice. [1]. Cu toate acestea, hepatita cronică cu VHD rămâne o problemă de sănătate publică prin prisma potențialului evolutiv sever și a posibilităților terapeutice limitate. [1]

Hepatita cronică cu virusul hepatitic D (VHD) este considerată cea mai severă formă de hepatită virală a omului, având ca particularitate un proces de fibrogeneză accelerată cu evoluție rapidă spre ciroză hepatică la aproximativ 80% din pacienți. [1-3]. În același timp, asociază un potențial crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. [1,2,4,5]

Singura opțiune disponibilă în acest moment pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHD este Interferonul alfa (IFN-α). Datele recente arată că utilizarea Interferonului pegylat induce un răspuns viral susținut la aproximativ un sfert din pacienți. [3]

Istoric. Descris pentru prima dată în anul 1977 de către Mario Rizzeto și colab., VHD este unul dintre cei mai interesanți și neobișnuiți patogeni virali ai omului, fiind un virus cu genom ARN, defectiv, care necesită prezența obligatorie a proteinei de înveliș a virusului hepatitic B (AgHBs) pentru păstrarea infecțiozității și propagarea infecției, fără implicarea directă a AgHBs în procesul de replicare virală. [1,2,5,6]

Etiologie:

Structura VHD. VHD este recunoscut ca cel mai mic patogen uman, cu un diametru cuprins între 35 și 41 nm, și o structură hibridă, diferită de cea a altor virusuri, având în componența sa structuri de origine virală diferită [Fig.1] [7,8]:

- *anvelopa externă,* reprezentată de AgHBs;
- *nucleocapsida,* de 19 nm, formată din ARN viral (ARN VHD) și o singură proteină structurală, antigenul delta (AgHD). În timpul ciclului de replicare virală se acumulează trei fragmente distincte de ARN: genomic, antigenomic (catena complementară cu orientare pozitivă) și ARN mesager. [5]

Genomul VHD este reprezentat de un ARN circular, monocatenar, cu sens negativ, ce conține 1 700 de nucleotide. ARN-ul viral conține șase cadrane deschise de citire („open reading frame – ORF"), trei localizate pe catena genomică și trei pe cea antigenomică. [3]. Există o singură regiune activă de inițiere a procesului transcripțional, localizată pe lanțul ARN antigenomic, responsabilă de sinteza unei singure proteine structurale (AgHD).

După procesele posttranslaționale, rezultă două forme ale AgHD, ambele derivate din același ORF [7,9]:

- *forma scurtă* (s-AgHD), de 24 Kda, formată din 155 de aminoacizi, are rol în replicarea virală prin inițierea și stimularea sintezei ARN-ului viral;

• *forma lungă* (L-AgHD), de 27 Kda, formată din 214 aminoacizi, este un inhibitor cheie al replicării virale și are un rol esențial în asamblarea (morfogeneza) noilor particule virale.

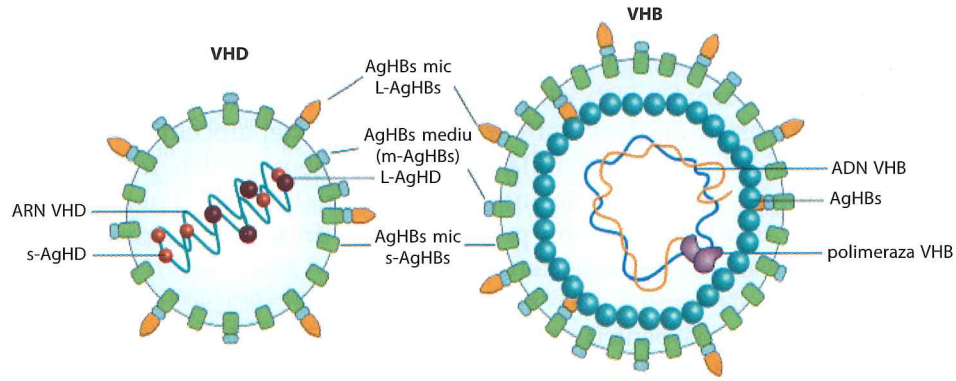

Fig. 1. Structura VHD și rolul de helper al VHB în morfologia VHD. [8]

Au fost descrise opt genotipuri virale, cu distribuție geografică și patogenitate diferită [Fig. 2] [1,3]:

• *Genotipul I* – are cea mai mare prevalență la nivel mondial, întâlnit în special în Europa, America de Nord, Africa de Nord și Orientul Mijlociu; spectrul patogenetic este variabil, determinând forme ușoare până la severe de hepatită.

• *Genotipul II* – răspândit în Orientul Îndepărtat; infecția cu acest genotip determină forme ușoare de hepatită.

• *Genotipul III* – izolat în nordul Americii de Sud; poate determina forme severe și fulminante de hepatită.

• *Genotipurile IV-VIII* – sunt mai puțin răspândite și au fost descrise la pacienții africani.

Ciclul de replicare virală. Deși prezintă caracteristici structurale extrem de simple comparativ cu alte virusuri umane, ciclul de viață al VHD este la fel de complex ca cel al altor patogeni virali. Replicarea virală are loc intranuclear și include următoarele etape [4]:

• *Atașarea* virusului *delta* de receptorii de suprafață ai hepatocitului. Este considerată similară cu a VHB și presupune atașarea virusului *delta*, prin intermediul AgHBs (subtipul mare de AgHBs), de receptorul cunoscut al VHB, respectiv polipeptidul co-transportor al taurocolatului de sodiu *(NTCP, sodium taurocholate co-transporting polypeptide)*. [7]

• *Penetrarea* intracelulară a nucleocapsidei (complexul format din ARN-ul viral și AgHD) printr-un proces de endocitoză mediată de receptor. După penetrarea intracelulară a virionului și decapsidare, genomul viral este translocat în nucleul hepatocitului de către AgHD, unde se inițiază sinteza noilor molecule de ARN. [7]

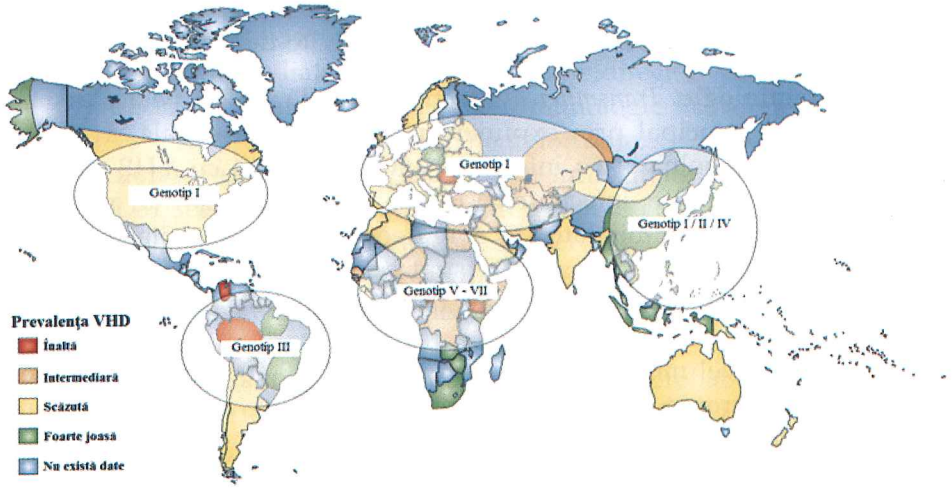

Fig. 2. Epidemiologia infecției cu VHD și distribuția genotipurilor. [1]

• *Replicarea ARN-ului genomic* are loc fără intermediari ADN, printr-un mecanism specific de rulare *(double-rolling circle mechanism)*, după modelul replicativ caracteristic viroizilor. Întrucât nu există o polimerază virală proprie, mecanismul specific de replicare a VHD constă în utilizarea pachetului enzimatic transcripțional al celulei gazdă. Prima etapă, de sinteză a catenei de ARN complementar, se desfășoară posibil la nivelul nucleolilor, sub acțiunea ARN polimerazei celulare de tip I. În urma acestui proces rezultă un ARN antisens, sub forma unei structuri liniare multimerice. Acesta este autoclivat sub acțiunea *ribozimelor* autocodate și ulterior ligat pentru a forma ARN-ul circular antigenomic. Finalizarea sintezei de ARN genomic are loc după același model (replicare – clivare – ligare), plecând de la ARN-ul antisens, sub acțiunea unei alte enzime proprii gazdei, ARN polimeraza II. Activitatea enzimatică a VHD, de autoclivare și autoasamblare a structurilor genomice intermediare, este mediată de elemente ARN proprii cu funcție ribozomală. Lanțul de ARN genomic rezultat fie se va asambla cu AgHD într-o nouă particulă virală, fie va reintra într-un nou ciclu replicativ. [5]. De asemenea, are loc sinteza de ARN mesager, care stă la baza sintezei antigenului *delta* prin translație. [7]. Ulterior producției AgHD are loc o serie de procese posttranslaționale care favorizează replicarea și asamblarea virală [4,5]:

- *izoprenilarea* AgHD-L crește efectul inhibitor asupra replicării virale și este esențială pentru interacțiunea cu AgHBs și formarea de noi particule virale;
- *fosforilarea* ambelor forme de AgHD, cu rol major în stimularea replicării virale;
- *metilarea, acetilarea* și *sumoilarea* intervin, de asemenea, în diferite etape ale ciclului replicativ viral;

• *Asamblarea* și *eliberarea noilor particule virale* reprezintă ultima etapă a replicării și se derulează prin mecanisme diferite de cele ale VHB. [5]

Epidemiologie. *Transmiterea* infecției cu VHD are loc pe aceleași căi ca și VHB, în principal prin expunere parenterală și sexuală, având ca sursă de infecție bolnavii cu infecție acută sau cronică cu VHB și VHD. În zonele nonendemice, infecția cu VHD se transmite majoritar prin consumul de droguri administrate i.v., spre deosebire de regiunile endemice, unde principalele căi de transmitere sunt cele parenterală și sexuală. [2]. Se estimează că riscul de transmitere perinatală a infecției cu VHD este foarte scăzut. [2,5]

Dacă la nivel mondial există aproximativ 350-400 milioane de persoane infectate cronic cu VHB, aproximativ 5% dintre acestea, însumând 15-20 milioane, asociază și infecția cu VHD. [1,10]

Studiile epidemiologice efectuate în anii 1980 au demonstrat că infecția cu VHD este endemică în întreaga lume, existând totuși diferențe între anumite zone geografice privind prevalența infecției și a diferitelor genotipuri virale.

Prevalența infecției cu VHD a înregistrat un declin progresiv în țările Europei de Sud începând cu anii 1980, de la peste 20% până la 5-10% din purtătorii de AgHBs. Explicațiile constau în implementarea programelor de vaccinare anti-VHB, creșterea nivelului socio-economic și adoptarea precauțiilor universale pentru controlul sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA). [1,3,5]. Cu toate acestea, hepatita cronică cu VHD reprezintă o problemă de sănătate în creștere în țările din centrul și estul Europei, unde prevalența infecției este atribuită în principal fenomenului de migrare a populației din zonele înalt endemice. [1]. Infecția cu virusul *delta* are o prevalență crescută în țări precum România și Turcia. [9]. În Turcia, prevalența infecției cu VHD la persoanele purtătoare de AgHBs variază de la 16% în zona de vest la 37% în sud-estul țării. [1,3]. În România, infecția cronică cu VHD se situează pe locul trei ca frecvență în ceea ce privește etiologia hepatitelor cronice virale, interesând aproximativ 20-25% dintre indivizii cu infecție cronică cu VHB. Alte zone geografice cu prevalență crescută a infecției cu VHD cuprind țările din Asia centrală, Pakistan, bazinul Amazonian (Brazilia și Peru), Africa sub-sahariană și anumite insule din Pacific. [11]. Este important de amintit că rata de infecție cu VHD la pacienții cu coinfecție HIV/VHB a crescut semnificativ din 2001, ajungând la o prevalență de cca 20% la această categorie de pacienți. [12]. De asemenea, se constată o creștere progresivă a infecției cu VHD la pacienții utilizatori de droguri cu administrare intravenoasă. [13]

Patogenie. Având în vedere replicarea VHD exclusiv în hepatocit, principalele leziuni se vor produce la nivelul parenchimului hepatic. [14].

În ceea ce privește mecanismul patogenetic al infecției cu VHD, datele sunt controversate, existând argumente pentru mecanisme mediate imunologic, respectiv mediate de efectul citopatic direct al virusului.

Implicarea mecanismelor mediate imunologic în patogenia infecției cu VHD este susținută în baza următoarelor date:

- calitatea și cantitatea răspunsului limfocitelor Th1 (CD4) și citotoxice (CD8) specifice VHD, descrise în anumite studii, par a fi asociate cu nivelul de control imun al infecției cu VHD [1,3]; deși intervine în mecanismele de clearance viral, acest tip de răspuns imunologic induce leziuni tisulare în condițiile unor mecanisme de reglare imună insuficiente sau absente; [14]
- răspunsul anti-IFN alfa și beta reprezintă probabil factorul major responsabil de eludarea răspunsului imun de către VHD, similar altor infecții virale (VHC, gripă); [14]
- asocierea genotipului I cu severitatea variabilă a leziunilor hepatice, de la forme ușoare până la forme fulminante de hepatită; [1,3]
- lipsa leziunilor histologice la nivelul grefei hepatice la pacienții transplantați, care exprimă doar AgHD; [1,3]
- prezența fenomenelor autoimune în infecția cronică cu VHD (Ac anti-LKM-3). [1,3]

În baza acestor date, noile strategii terapeutice includ molecule antivirale care acționează prin modularea și restaurarea răspunsului imun anti-VHD și pot conduce la atingerea controlului imun al infecției pe termen lung.

Pe lângă aceste mecanisme mediate imun, există date care susțin efectul citopatic direct al VHD în patogenia bolii, așa cum reiese din cazurile de hepatită fulminantă la pacienții infectați cu genotipul III de virus. [1,3-5]

Coinfecțiile cu alte virusuri hepatitice sunt asociate cu inhibiția reciprocă și variabilă a replicării virale. Într-un procent de 70-90% din cazuri, VHD este dominant replicativ și inhibă replicarea VHB. În ciuda unei hepatite cu activitate necro-inflamatorie crescută, pacienții din această categorie au AgHBe negativ și ADN VHB cu valoare mică, chiar nedetectabil. [1,3]. Există un procent de 15-30% dintre pacienții cu hepatită cronică VHB și VHD care au AgHBe pozitiv și/sau niveluri mari ale ADN VHB. Cu toate acestea, la pacienții cu AgHBe pozitiv, ADN VHB poate fi nedetectabil în cazul coinfecției cu VHD. [1,3,15]. În monoinfecția cu VHB, nivelul încărcăturii virale reprezintă un factor predictiv important al evoluției bolii hepatice. Astfel, în coinfecția VHB și VHD, se recomandă monitorizarea periodică a ADN VHB și inițierea, la nevoie, a tratamentului antiviral, pentru controlul replicării VHB. Pe lângă efectul dominant asupra VHB, virusul *delta* inhibă și capacitatea de multiplicare a VHC în cazurile cu triplă infecție. Acest pattern de replicare a VHD se

poate schimba în timp, ceea ce impune monitorizarea corectă a replicării virale și adaptarea terapiei antivirale în funcție de virusul dominant replicativ. [1,3,5]

S-au emis mai multe teorii privind implicarea VHD în apariția hepatocarcinomului. S-a observat un exces al derivaților de oxigen reactiv în celulele care exprimă L-AgHD, ceea ce conduce în final la creșterea supraviețuirii celulare, fibrogeneză, proliferare celulară și angiogeneză. [14]. Se susține astfel posibila implicare a căii stresului oxidativ, indus de VHD, în tumorigeneză. [14]. Rezultatele studiilor existente, majoritar in vitro, au demonstrat implicarea VHD în creșterea expresiei unor proteine de tip *clusterin* (apolipoproteine), cu rol semnificativ în inițierea tumorală. [14]. De asemenea, alte date susțin corelația dintre replicarea VHD și expresia unor gene prooncogene, respectiv creșterea expresiei factorilor de creștere proinflamatorii și antiapoptotici. [14]

Anatomie patologică. Modificările histopatologice de la nivelul parenchimului hepatic sunt similare celor descrise în infecția acută și cronică cu VHB și constau în prezența de infiltrate inflamatorii limfomonocitare, intra- și perilobare, cu necroze hepatocitare și benzi de fibroză în diverse grade și stadii de severitate. [2]

Clinică:

a. Hepatita acută VHD:

- *Forma clinică obișnuită.* Se instalează după o perioadă de incubație cuprinsă între 3 și 7 săptămâni. [5]. Faza prodromală (preicterică) este caracterizată de semne și simptome nespecifice, cu astenie, letargie, anorexie, greață. Biologic se constată creșterea transaminazelor (ALT și AST). Faza de stare sau perioada icterică se caracterizează prin hiperbilirubinemie și modificări similare infecției cu VHB.
- *Alte forme clinice.* În mod particular, *hepatita acută fulminantă,* cu necroză hepatică masivă, conduce la insuficiență hepatică acută, cu instalarea decesului în cca 80% din cazuri în lipsa transplantului hepatic. [5]

b. Hepatita cronică VHD. Hepatita cronică cu VHD este considerată cea mai severă dintre toate tipurile de hepatite virale cronice ale omului. Clinic, poate fi asimptomatică sau acompaniată de simptome nespecifice. Este diagnosticată cel mai frecvent întâmplător sau secundar prezenței complicațiilor. Sindromul de hepatocitoliză este prezent la majoritatea pacienților. [5]

Evoluție, complicații și prognostic. Infecția cu VHD poate evolua sub două forme:

• *Coinfecția VHB și VHD (infecția concomitentă cu ambele virusuri),* rezultatul fiind reprezentat de un tablou clinico-biologic de hepatită acută virală, frecvent severă, cu citoliză hepatică, care evoluează clasic în două pusee succesive. Primul puseu este determinat de infecția virală B, iar cel de-al doilea de infecția cu VHD. Expresia clinică a hepatitei acute determinată de coinfecția VHB și VHD poate îmbrăca diverse forme, de la cele ușoare până la forme severe de boală. În mod frecvent, în infecția acută VHD se observă agravarea evoluției bolii comparativ cu monoinfecția VHB, cu risc crescut de hepatită acută fulminantă. Nu se constată creșterea suplimentară a riscului de cronicizare față de cel asociat infecției cu VHB. Rata de cronicizare înregistrată după coinfecția VHB și VHD este sub 5%, similar cu cea din infecția acută cu VHB. [16]

• *Suprainfecția VHD la un pacient cu infecție cronică VHB preexistentă* determină un tablou clinic și biologic de boală hepatică acută sau decompensarea severă a hepatitei cronice VHB. În cazul suprainfecției cu VHD, tabloul clinic este cel mai frecvent grav, evoluând ca o hepatită acută de novo la un pacient purtător inactiv de VHB, sau ca o hepatită cronică VHB în puseu sever de decompensare: citoliză, colestază și hiperbilirubinemie. În 70-90% din cazuri boala progresează spre hepatită cronică VHD, cu evoluție accelerată spre ciroză hepatică și complicații secundare cirozei. O situație particulară s-a observat la pacienții consumatori de droguri i.v., care înregistrează o evoluție rapidă a bolii spre stadiu final în mai puțin de 2 ani de la infectare. [2]. Doar 15% din cazurile de suprainfecție cu VHD au o evoluție benignă, autolimitantă, cu clearance viral spontan. [2]

Odată stabilită infecția cronică cu VHB și VHD, evoluția hepatitei este accelerată, cu instalarea cirozei în cca 60%-80% din cazuri. [17]. Riscul relativ de hepatocarcinom la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHD este crescut, fiind de cel puțin trei ori mai mare, ceea ce reflectă prevalența crescută a cirozei la această categorie de pacienți, comparativ cu monoinfecția cronică cu VHB. [17]. Cu toate acestea, experiența clinică ne-a demonstrat că există o serie de cazuri de infecție cronică cu VHB și VHD, cu ARN VHD replicativ, însă cu transaminaze persistent normale, cu activitate necro-inflamatorie și fibroză minimă sau absentă. Evaluarea periodică, pe perioade de ani de zile, prin teste biochimice, virusologice și teste de evaluare neinvazivă a activității și fibrozei hepatice, a arătat lipsa de progresie a bolii la această categorie de pacienți. Aceștia ar putea fi considerați prin analogie cu infecția cu VHB ca purtători *inactivi* de VHB și VHD.

Teoretic, cele mai importante complicații ale hepatitelor acute și cronice cu VHB și VHD sunt legate de:

• Riscul semnificativ mai mare de hepatită fulminantă, atât în caz de coinfecție, cât și în caz de suprainfecție cu VHD.

• La pacienții cu hepatită cronică cu VHB și VHD, evoluția este complicată de progresia accelerată a fibrozei hepatice, cu instalarea cirozei compensate, a complicațiilor secundare, riscul crescut de hepatocarcinom, boală hepatică în stadiu final și deces. [18]

Rata de mortalitate la pacienții cu infecție cronică cu VHB și VHD este estimată la aproximativ 16%-20% la 10 ani, semnificativ mai crescută comparativ cu pacienții cu monoinfecție cu VHB. [19,20]

Diagnostic:

Epidemiologic. Ancheta epidemiologică poate oferi date importante prin recunoașterea cazurilor care provin din focare familiale sau colectivități restrânse, respectiv identificarea unei posibile căi de transmitere parenterală și sexuală. Probabilitatea de infecție în urma unui contact presupus infectant va fi apreciată în funcție de durata minimă și maximă a perioadei de incubație, atât pentru VHB, cât și pentru VHD.

Clinic. Tabloul clinic asociat infecției cu VHD este nespecific și nu asociază elemente de diferențiere de alte etiologii virale. Coinfecția este sugerată de evoluția potențial severă, chiar fulminantă, a unei hepatite acute virale sau prin decelarea celor două vârfuri distincte ale sindromului de citoliză hepatică. Suprainfecția se suspectează la un pacient cunoscut cu infecție cronică cu VHB și care suferă un puseu de citoliză hepatică severă.

Laborator. Pe lângă criteriile cunoscute de diagnostic într-o hepatită acută virală (sindromul de hepatocitoliză, colestază, hiperbilirubinemie, probe de coagulare), pentru confirmarea infecției cu VHD se recomandă efectuarea testelor serologice și virusologice specifice.

În cazul coinfecției VHB-VHD, s-a observat un aspect particular al evoluției sindromului de hepatocitoliză, marcat de două momente diferite de creștere a transaminazelor, exprimând pe rând infecția cu VHB, respectiv VHD. Surprinderea acestui pattern evolutiv poate fi evocatoare de coinfecție VHB și VHD.

Suprainfecția cu VHD mimează un tablou biologic de boală hepatică acută la un pacient cu infecție cu VHB nediagnosticată anterior sau produce decompensarea clinică și biologică a unui pacient cu hepatită cronică VHB.

Confirmarea infecției cu VHD se poate efectua prin două tipuri de metode [Tabelul I] [18]:

Metode directe:

• *Determinarea antigenului viral (AgHD)* seric prin două metode diferite: reacții imunoenzimatice (ELISA) și tehnici radioimune (RIA). AgHD poate fi evidențiat în fragmentele de biopsie hepatică prin tehnici de imunofluorescență sau imunohistochimie cu anticorpi monoclonali. [5]. Pozitivarea AgHD se produce precoce în cursul infecției acute

și dispare rapid prin formarea de complexe imune antigen-anticorp. În majoritatea cazurilor, AgHD seric este negativ sau nedecelabil ca urmare a fixării și sechestrării acestuia în complexele imune la pacienții cu valori crescute ale anticorpilor anti-VHD (mai ales în formele de infecție cronică). [1,3,5]

• *Determinarea ARN VHD* se poate efectua prin tehnici de hibridizare sau reacții de polimerizare (PCR și Rt-PCR), fiind în prezent cea mai importantă metodă de diagnostic. [5]. Pragul de sensibilitate al celor două metode este diferit, fiind scăzut pentru metodele de hibridizare (aproximativ 10^4-10^6 genoame/ml) și crescut pentru reacțiile de polimerizare de tipul Rt-PCR *(revers transcription-PCR)*, de cca 10 genoame/ml. [5]. În fragmentele de biopsie hepatică ARN VHD poate fi detectat prin tehnici de hibridizare *in situ*. [5]. La acest moment nu există argumente care să recomande evaluarea ARN VHD fără o determinare prealabilă a Ac anti-VHD, având în vedere că nu au fost descrise cazuri de replicare a VHD în absența Ac anti-VHD, chiar la pacienții sever imunocompromiși. [1]

TABELUL I Interpretarea markerilor utili pentru diagnosticul infecției cu VHB și VHD

Test	Indicații și definiție
IgM anti-VHD	semnifică infecția acută cu VHD în caz de coinfecție cu VHB; poate fi prezentă la pacienții cu hepatită cronică cu VHB și VHD, cu boală foarte activă
IgG anti-VHD	este indicată la toți pacienții cu AgHBs pozitiv; semnifică infecția cronică cu VHD
AgHBs calitativ	semnifică infecția cu VHB
AgHBs cantitativ (UI/ml)	se asociază cu ARN-VHD; dispariția AgHBs determină eradicarea infecției cu VHD; util pentru monitorizarea tratamentului antiviral
IgG anti-HBc	marker de infecție cu VHB rezolvată la un pacient cu AgHBs negativ; marker de infecție cronică cu VHB la un pacient cu AgHBs pozitiv
IgM anti-HBc	marker de infecție acută cu VHB; în asociere cu IgM anti-VHD definește coinfecția cu VHB și VHD
ADN VHB (UI/ml)	evaluează replicarea VHB
ARN VHD (copii/ml)	evaluează replicarea VHD; dacă inițial este negativ se recomandă repetarea determinării la 3-6 luni

Metode indirecte:

• *Determinarea anticorpilor anti-VHD serici* din clasele IgG și IgM. Pe lângă diagnosticul infecției acute cu VHD, prezența anticorpilor de tip IgM anti-VHD în titruri crescute, în asociere cu IgG anti-VHD, semnifică o hepatită cronică cu VHD foarte activă. [1]. Scăderea titrului IgM și dispariția acestora se asociază cu rezoluția spontană sau indusă terapeutic a infecției cronice virale. [1]. Cu toate acestea, prezența Ac anti-

VHD nu se corelează cu existența și gradul de replicare virală. Astfel, la pacienții cu ARN VHD persistent nedetectabil, evoluția poate fi caracterizată, după perioade lungi de timp, luni până la ani, de dispariția anticorpilor anti-VHD. [1]

Testele gold standard pentru diagnosticul infecției cu VHD sunt reprezentate de determinarea antigenului viral hepatocitar și determinarea ARN viral seric prin tehnici moleculare cu sensibilitate ridicată (Rt-PCR).

Infecția acută cu VHD:

- *Coinfecția* este diagnosticată prin prezența următorilor parametri serologici și virusologici [1,2,3,5]:
  - AgHBs și IgM anti-HBc (marker de infecție acută cu VHB);
  - AgHD seric și hepatic cu apariție precoce și de scurtă durată;
  - ARN VHD seric, detectabil precoce și tranzitoriu în cazul evoluției spre clearance viral spontan, respectiv persistent în formele cu evoluție spre cronicizare;
  - IgM anti-VHD și anticorpii totali anti-VHD cu titru scăzut.
- *Suprainfecția* se caracterizează prin [1,2,3,5]:
  - AgHBs și IgG anti-HBc (markeri de infecție cronică cu VHB);
  - AgHD seric este un marker seric tranzitoriu, fiind negativ în formele cronice de boală;
  - ARN VHD seric se pozitivează precoce și persistă în formele cronicizate;
  - IgM anti-VHD și Ac totali anti-VHD cresc rapid după momentul infecției și se mențin la un titru ridicat timp îndelungat, inclusiv cei de tip IgM.

Infecția cronică cu VHD se caracterizează prin prezența markerilor serici de infecție cronică cu VHB (AgHBs și IgG anti-HBc), absența AgHD, prezența IgM și IgG anti-VHD în titru crescut, respectiv ARN VHD persistent sau intermitent replicativ. [5]

După diagnosticul de infecție cronică cu VHD, se recomandă evaluarea completă prin determinarea ALT, AgHBs cantitativ (AgHBs-q), ADN VHB, ARN VHD, a gradului și stadiului de progresie a bolii hepatice. În funcție de activitatea și stadiul bolii, se indică inițierea terapiei antivirale. [1]. De asemenea, se recomandă screening-ul periodic al carcinomului hepatocelular.

De reținut că orice pacient cu infecție acută sau cronică cu VHB are indicație obligatorie de evaluare pentru coinfecția cu VHD, testul de screening fiind reprezentat de anticorpii totali anti-VHD. [1]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial necesită evaluarea diferitelor tipuri etiologice de hepatite virale, precum și al altor cauze

infecțioase și noninfecțioase de hepatită acută sau cronică, similar infecției cu VHB. [18]

Tratament. Nu există un tratament specific antiviral cu eficiență optimă în hepatita acută VHB și VHD. Pe lângă măsurile terapeutice adjuvante, patogenetice și simptomatice, din punct de vedere practic se recomandă monitorizarea periodică a parametrilor clinici și biologici, pentru a surprinde eventuala evoluție spre hepatită acută fulminantă, situație în care transplantul hepatic ortotopic devine necesar. [2,19]

Transplantul hepatic reprezintă terapia de salvare, atât în hepatita acută fulminantă, cât și în stadiile terminale ale bolii hepatice cronice cu VHB și VHD. Pacienții supuși transplantului hepatic vor beneficia de imunoprofilaxie pasivă (imunoglobuline umane specifice anti-VHB) și chimioprofilaxie cu analogi nucleoz(t)idici, similar monoinfecției cu VHB. Prognosticul post-transplant este favorabil, cu rate de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 90%, fără recurența hepatitei post-transplant. [5]. Pacienții cu coinfecție cu VHB/VHD au risc scăzut de reinfecție cu VHB post-transplant, comparativ cu pacienții cu monoinfecție cu VHB. [9]. Respectarea protocolului post-transplant, cu administrarea de imunoglobuline specifice anti-VHB și antivirale orale care inhibă replicarea VHB, asigură protecția față de reinfecția cu VHB/VHD la toții pacienții, ceea ce asociază un prognostic excelent pe termen lung. [9]

Tratamentul hepatitei cronice cu VHD:

Tratament etiologic. Modelul structural și replicativ al virusului D, respectiv patogenia complexă și insuficient definită a bolii, fac din acest virus o țintă dificilă pentru terapia antivirală. [1-5]. În ciuda progreselor înregistrate în terapia hepatitelor cronice virale, tratamentul hepatitei cronice cu VHD este limitat, singura opțiune disponibilă fiind Interferonul alfa (IFN-α), a cărui eficiență pare a fi dependentă de doza administrată și durata terapiei. [1]

Obiectivul primar al tratamentului hepatitei cronice cu VHD este supresia completă a replicării ARN VHD, asociată în mod obișnuit cu normalizarea transaminazelor și ameliorarea parametrilor histologici. [1-9]

Având în vedere biologia moleculară a VHD, obiectivul ideal al terapiei antivirale pare a fi *vindecarea funcțională* a infecției cu VHB, definită prin eliminarea AgHBs și apariția Ac anti-HBs, ceea ce conduce ulterior la eliminarea infecției cu VHD. [7,9]

Până la acest moment nu au fost identificați factori cu rol predictiv al răspunsului la tratament. Cu toate acestea, scăderea ARN VHD cu cel puțin 2 $\log_{10}$ la șase luni de tratament și absența cirozei la biopsia hepatică se asociază cu răspunsuri mai bune la terapie. [1,3]. De asemenea, scăderea nivelului seric al AgHBs-q poate identifica pacienții care bene-

ficiază de prelungirea indefinită a tratamentului cu interferon pegylat (Peg-IFN) pentru creșterea ratei de pierdere a AgHBs. [7,9]

Medicația antivirală propusă în terapia hepatitei cronice cu VHB și VHD cuprinde IFN-α și alte molecule antivirale, în monoterapie sau terapie combinată.

1. Analogii nucleozidici și nucleotidici. Tratamentul hepatitei cronice cu VHD nu beneficiază la acest moment de antivirale cu acțiune directă și specifică asupra VHD. [1]

Progresele înregistrate în tratamentul hepatitei cronice cu VHB, cu dezvoltarea de antivirale potente și barieră genetică înaltă, au emis ipoteza de control al infecției cu VHD, secundar supresiei complete și susținute a VHB. [21]. Cu toate acestea, analogii nucleozidici și nucleotidici (ANN) nu au demonstrat beneficii semnificative în tratamentul hepatitei cronice cu VHD. [1]. Cel mai probabil, explicația rezidă din faptul că replicarea VHD are loc independent de cea a VHB, iar prezența AgHBs este necesară doar în etapa de atașare și penetrare a viruslui în hepatocit. [21]. O terapie eficientă anti-VHD ar trebui să inducă un declin marcat și susținut al titrului de AgHBs-q, având în vedere rolul acestuia în formarea noilor particule virale cu capacitate de infecțiozitate. [1,4]

Lamivudina, analog nucleozidic cu potență antivirală ridicată, s-a dovedit ineficientă în ceea ce privește replicarea VHD și controlul activității bolii la această categorie de pacienți. [1,3,4]

De asemenea, au fost încercate și alte terapii antivirale *(famciclovir, aciclovir, ribavirină, suramină),* precum și cu diverși agenți imunomodulatori *(steroizi, timozină, levamisol, factorul timic umoral gama-2).* Toate acestea s-au dovedit ineficiente în tratamentul hepatitei cronice cu VHD. [2,5]

Clevudina, unul dintre cei mai potenți analogi nucleozidici ai replicării VHB, s-a demonstrat că poate determina scăderea replicării VHD în studiile efectuate la marmotă, prin scăderea titrului de AgHBs-q ca urmare a depleției ADNccc de la nivelul hepatocitelor. [3,4]

Studiile clinice ulterioare au fost întrerupte din motive de siguranță, fiind raportate cazuri de miozită severă prin toxicitate mitocondrială.

2. Interferonul convențional alfa. Interferonul alfa (IFN-α), citokină proinflamatorie cu rol antiviral și imunomodulator, este singura terapie care s-a dovedit eficientă la pacienții cu hepatită cronică cu VHD. [1,3]. Rezultatele numeroaselor studii clinice efectuate au demonstrat că eficacitatea tratamentului este direct proporțională cu doza și durata terapiei efectuate. Astfel, după tratamentul cu doze mari de IFN-α (9 MU de 3 ori pe săptămână, timp de un an), rata răspunsului biochimic (normalizarea ALT) este de 71% la sfârșitul tratamentului, respectiv de 50% la șase luni de la terminarea tratamentului. [1]. Normalizarea ALT se corelează cu ameliorarea parametrilor histologici, însă nu se asociază cu răspunsul virusologic (ARN VHD nedetectabil). În ceea ce privește răspunsul vi-

ral după un an de tratament cu IFN-α, în doza sus menționată, rata de clearance susținut al VHD se estimează la 10-20%, cu o probabilitate de pierdere a AgHBs de aproximativ 10%. [1]. Prelungirea terapiei cu IFN-α a condus la creșterea procentului de pacienți cu ARN VHD nedetectabil la cca 20%, după 2 ani de tratament. Cu toate acestea, după întreruperea tratamentului s-a înregistrat un risc crescut de recădere. [1]

3. Interferonul pegylat alfa. Introducerea Peg-IFN în terapia hepatitelor cronice virale B și C a crescut semnificativ răspunsul la tratament, ceea ce a determinat evaluarea acestei molecule la pacienții cu infecție cronică cu VHD. [1,3]. Datele existente susțin eficiența superioară a Peg-IFN comparativ cu IFN convențional. Studiul efectuat de Castelnau și colab. (2006) a inclus 14 pacienți tratați cu Peg-IFN-α-2b în doză de 1,5 μg/săptămână timp de 48 de săptămâni și a demonstrat o rată de răspuns virusologic susținut (RVS) de 43%, definit ca ARN VHD nedetectabil la 6 luni de la oprirea tratamentului. [22]. Într-un alt studiu, publicat de Erhardt și colab. (2006), pe un lot de 12 pacienți, cu același protocol terapeutic, RVS a fost obținut la 2 pacienți. [23]

4. Terapia combinată (IFN-alfa și analogi). Există o serie de studii publicate în literatura de specialitate care au avut ca obiectiv comun evaluarea terapiei antivirale combinate la pacienții cu hepatită cronică cu VHD.

Studiul publicat de Niro și colab., în 2006, a inclus un lot de 38 de pacienți care au primit tratament cu Peg-IFN-α-2b în doză de 1,5 μg/săptămână, timp de 72 de săptămâni versus asocierea de Peg-IFN-α-2b și ribavirină pentru 48 de săptămâni. [24]. S-a obținut o rată de RVS de 21% în condițiile în care 74% dintre pacienții incluși în studiu aveau ciroză la diagnostic, iar 79% erau neresponsivi la terapia anterioară cu IFN convențional, în monoterapie sau asociat cu lamivudină. Asocierea ribavirinei la terapia cu Peg-IFN nu a adus beneficii privind creșterea ratei de RVS. [24]

Primul studiu reprezentativ care a evaluat beneficiul terapiei antivirale combinate în hepatita cronică VHB și VHD a fost studiul *HIDIT-I* (2007). [25]. În acest studiu au fost înrolați 90 de pacienți randomizați pe trei brațe: monoterapie cu Peg-IFN-α-2a 180 μg/săptămână, adefovir 10 mg/zi sau terapie combinată timp de 48 de săptămâni. Concluziile studiului au fost [25]:

- Peg-IFN-α-2a a demonstrat eficiență semnificativă în terapia hepatitei cronice cu VHD, rata de RVS fiind de 25%.
- Adefovir are eficiență limitată în reducerea ARN VHD, dar poate fi utilizat la pacienții cu replicare activă a VHB.
- Combinația de adefovir și Peg-IFN-α-2a nu a îmbunătățit reducerea nivelurilor ARN VHD sau ADN VHB.
- Terapia combinată, Peg-IFN-α-2a și adefovir, s-a dovedit superioară monoterapiei în ceea ce privește reducerea nivelului seric al AgHBs-q, având rol de marker surogat pentru predicția răspunsului la tratament.

Studiul *HIDIT-II* a avut ca obiectiv evaluarea comparativă a terapiei combinate Peg-IFN-α-2a 180 μg/săptămână și tenofovir 245 mg/zi versus Peg-IFN-α-2a în monoterapie, pentru o durată de 96 de săptămâni și încă 5 ani de urmărire după oprirea terapiei. [26]. S-a luat în considerare potența antivirală ridicată a tenofovir combinată cu scăderea titrului seric al AgHBs-q observată atât pentru tenofovir, cât și pentru Peg-IFN-α-2a. Au fost randomizați 120 de pacienți, dintre care 59 de pacienți pe brațul de terapie combinată, respectiv 61 de pacienți pe brațul de monoterapie cu Peg-IFN-α-2a. Datele raportate de autori la 120 de săptămâni arată că terapia combinată timp de 96 de săptămâni s-a asociat cu un procent mai mare de supresie a ARN VHD în timpul terapiei, fără diferențe privind scăderea nivelului de AgHBs-q, comparativ cu monoterapia cu Peg-IFN-α-2a. În plus, s-a observat o frecvență mai mare a efectelor adverse la pacienții care au beneficiat de terapie combinată. Terapia combinată cu Peg-IFN-α-2a, timp de 96 de săptămâni, nu a crescut semnificativ rata de RVS, comparativ cu terapia de 48 de săptămâni din studiul HIDIT-I. Adițional, peste o treime din pacienții cu răspuns viral în timpul tratamentului a prezentat recădere în primele 24 de săptămâni de la oprirea terapiei, în ciuda unei durate prelungite de tratament. Acest studiu a evidențiat rolul AgHBs-q ca marker predictiv pentru răspunsul ARN VHD la tratament. Astfel, determinarea periodică a AgHBs-q poate fi utilă pentru individualizarea duratei terapiei antivirale cu interferon.

Conform ghidurilor de tratament, se recomandă administrarea de Interferon pegylat alfa pentru cel puțin 48 de săptămâni. [27,28]. Rata estimată de RVS este de cca 25%. [3]. Tendința actuală este de prelungire indefinită a tratamentului cu Peg-IFN la orice pacient cu hepatită cronică cu VHD, în funcție de tolerabilitatea clinico-biologică și evoluția în dinamică a AgHBs-q și ARN VHD. Scăderea AgHBs-q reprezintă un argument valid pentru continuarea tratamentului antiviral cu Peg-IFN, independent de replicarea ARN VHD. Cu toate acestea, nu au fost definite cu acuratețe durata optimă de tratament antiviral și criteriile de răspuns la tratament. Deși nevalidată în practică, definiția RVS în hepatita cronică cu VHD presupune ARN VHD nedetectabil la cel puțin 6 luni de la oprirea tratamentului antiviral.

În ceea ce privește rolul ANN în tratamentul hepatitei cronice cu VHD, se recomandă asocierea de antivirale orale la pacienții cu ADN VHB peste 2 000 UI/ml, având în vedere contribuția VHB la menținerea și amplificarea patogeniei bolii la aceste categorii de pacienți. [9,27,28]. Ținând cont de efectul minim de scădere a nivelului de AgHBs-q, nu se recomandă administrarea ANN la pacienții cu valori scăzute sau nedetectabile ala ADN VHB. [9,27,28]

Tratament patogenic. Utilizarea glucocorticoizilor pe durată scurtă (5-7 zile) poate aduce beneficii în formele de boală cu colestază severă,

prin scăderea inflamației intrahepatice. Pentru ameliorarea sindromului de colestază se poate administra acid ursodezoxicolic în doză de 10-15 mg/kg corp/zi. [18]. În situații particulare, pentru profilaxia și controlul encefalopatiei hepatice se recomandă rifaximină în asociere cu lactuloză. [18]

Tratament simptomatic. Tratamentul simptomatic are ca obiectiv ameliorarea calității vieții prin diminuarea simptomatologiei nespecifice (greață, vărsături, anorexie, prurit), evitându-se medicația nejustificată și hepatotoxică. Vitamina K se poate administra parenteral, în special la pacienții cu colestază prelungită și coagulopatie. Cu toate acestea, nu se justifică terapia de lungă durată cu vitamina K, având în vedere mecanismul coagulopatiei din hepatita fulminantă. [29]. De asemenea, se recomandă monitorizarea glicemiei și corectarea rapidă a episoadelor de hipoglicemie la pacienții cu hepatită fulminantă.

Tratament igieno-dietetic. Se interzice absolut consumul de alcool pe toată durata evoluției bolii. Alimentația are un rol minor în evoluția bolii și se adaptează la toleranța digestivă a pacientului. [18]

Prevenție. Având în vedere particularitățile structurale ale VHD, defectiv de AgHBs, și căile de transmitere comune cu ale VHB, măsurile de profilaxie a infecției cu VHD sunt similare cu recomandările pentru infecția cu VHB [18]:

Prevenție colectivă:

- *Măsurile nespecifice* au ca obiectiv scăderea riscului de transmitere a infecției cu VHB, respectiv aplicarea precauțiilor standard de către personalul medical, creșterea gradului de educație sanitară a populației privind căile de transmitere a infecției cu VHB, simptomele bolii și necesitatea vaccinării.
- *Măsurile specifice* se bazează pe metodele de imunoprofilaxie activă (vaccinare) și pasivă (administrare de imunoglobuline umane specifice anti-VHB), după aceleași recomandări ca la infecția cu VHB.

Prevenție individuală. Profilaxia individuală post-expunere profesională și nonprofesională la VHB se efectuează prin vaccinare și/sau administrare de imunoglobuline umane specifice anti-VHB, în funcție de statusul sursei și al pacientului expus.

Perspective. Principalele provocări în dezvoltarea noilor terapii antivirale rezidă din particularitățile structurale și replicative ale VHD, ceea ce face aproape imposibilă identificarea unor ținte terapeutice cu efect direct antiviral. Astfel, principalele bariere includ existența unei singure proteine virale (AgHD) și replicarea ARN VHD înalt, dependentă de pachetul enzimatic al celulei gazdă. [14]

În acest moment este în curs de dezvoltare o serie de molecule antivirale noi pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHD, care se află în diverse faze de cercetare preclinică și clinică.

Una dintre strategiile terapeutice în curs de evaluare interferă cu mecanismele de asamblare a virusului D, prin alterarea proceselor post-translaționale de prenilare a L-AgHD.

Inhibitorii de prenilare au demonstrat efecte antivirale potente în studiile pe model animal și reprezintă în acest moment cea mai promițătoare clasă de antivirale pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHD. [30]. Principalul reprezentant al clasei, *Lonafarnib*, a fost evaluat într-un studiu de fază IIa, demonstrându-și efectul antiviral prin scăderea cu până la 1,54 $\log_{10}$ UI/ml a ARN VHD la pacienții cu hepatită cronică cu VHD care au primit 400 mg/zi, timp de 28 de zile. [31]. Sunt în curs de derulare și alte studii clinice de fază II, care evaluează terapia combinată, *lonafarnib-ritonavir,* respectiv *lonafarnib-ritonavir-Peg-IFN.* Se estimează creșterea efectului antiviral al lonafarnib ca urmare a rolului de booster cunoscut pentru ritonavir. [14]. În profilul efectelor adverse ale lonafarnib, toxicitatea gastrointestinală este relativ frecvent descrisă și probabil dependentă de doza administrată: diaree, greață, disconfort abdominal și scădere ponderală. [7]

Inhibitorii de intrare a virusului D în hepatocit sunt agoniști ai receptorului hepatocitar specific comun VHB și VHD, care blochează atașarea și intrarea virusului în celulă. [14]. Principalul reprezentat al clasei este *Myrcludex B.* Acesta a fost evaluat într-un studiu de fază Ib/IIa care a inclus 24 de pacienți cu hepatită cronică cu VHD, randomizați 1:1:1 pentru monoterapie cu myrcludex B, Peg-IFN-α-2a, respectiv terapie combinată myrcludex B/Peg-IFN-α-2a. [32]. Myrcludex B a fost bine tolerat, fără efecte adverse serioase. Deși nivelul AgHBs-q a rămas cvasiconstant, rezultatele studiului au demonstrat scăderea semnificativă a ARN VHD la 24 de săptămâni de tratament, la toate categoriile de pacienți. ARN VHD a fost nedetectabil la săptămâna 24 de tratament la 2 pacienți din fiecare brat cu monoterapie, comparativ cu 5 pacienți din brațul cu terapie combinată. De asemenea, ALT a scăzut semnificativ la 6 din cei 8 pacienți tratați cu myrcludex B în monoterapie, iar nivelul ADN VHB a fost considerabil mai mic la săptămâna 24 de terapie combinată.

Inhibitorii expresiei genice: această clasă terapeutică include molecule care țintesc și degradează ARN-ul mesager al VHB și VHD. Acestea pot fi oligonucleotide antisens sau lanțuri scurte de ARN complementar *(short interfering RNAs).* Datele preliminare au demonstrat reducerea semnificativă, cu până la 50%, a nivelului AgHBs-q după o singură administrare i.v., scădere care s-a menținut până la 43 de zile post-tratament. [33]

Vaccinurile terapeutice reprezintă o altă strategie de terapie a pacienților cu hepatită cronică cu VHD, având ca obiectiv stimularea unui

răspuns imun eficient mediat de limfocitele T CD4 și CD8 specifice antigenelor VHB și/sau VHD celulă. [14]. Una dintre strategiile viitoare de tratament în hepatita cronică cu VHB, are la bază terapia combinată dintre diverse vaccinuri terapeutice și molecule antivirale anti-VHD. [14]

În concluzie, foarte probabil, hepatita cronică cu VHD va beneficia în viitor de aceeași strategie terapeutică adoptată în cazul altor infecții virale cronice (VHC, HIV), respectiv de terapia combinată cu diverse clase de antivirale care să asigure controlul virusologic susținut al ambelor virusuri și, consecutiv, pierderea AgHBs cu apariția anticorpilor anti-HBs.

Cazuri clinice

CAZ 1: *Suprainfecția VHD la un pacient cu infecție cronică cu VHB*

Istoric. Pacient în vârstă de 48 de ani se internează pentru o simptomatologie debutată cu 10 zile anterior, cu astenie fizică, urină hipercromă și icter sclerotegumentar.

Antecedente personale patologice. Purtător inactiv de VHB de 10 ani; ultima evaluare completă fiind efectuată în urmă cu 1 an (AgHBs pozitiv, AgHBe negativ, Ac anti-HBe pozitiv, Ac totali anti-VHD negativi, ALT 30 U/L, ADN VHB 850 UI/ml, FibroMax® A0/F0). Sechele de accident vascular cerebral repetitiv, posibil pe status protrombotic neidentificat, în tratament anticoagulant oral cu dicumarinice (Sintrom®) pentru profilaxie secundară.

Anchetă epidemiologică. Neagă expunerea la toxice (fumat, alcool, droguri). Nu s-au identificat factori de risc pentru o hepatită acută virală.

Tablou clinic. Pacient afebril, stare generală relativ bună, normoponderal, icteric, fără sindrom hemoragipar cutaneomucos, echilibrat respirator și cardiovascular, abdomen suplu, ficat cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal, margine inferioară rotunjită, discret sensibil la palpare, splină nepalpabilă, fără flapping tremor, fără semne de encefalopatie hepatică, fără redoare de ceafă.

Date de laborator:

Teste nespecifice. Hemogramă: leucocite și formulă leucocitară normale, hemoglobină (13 g/dl), trombocitopenie ușoară (82 x 10^3/µl); coagulogramă: INR 3,5 (sub tratament cu Sintrom®); sindrom inflamator biologic absent: VSH 8 mm/1 h, fibrinogen 257 mg/dl; sindrom de citoliză hepatică și colestază intrahepatică: ALT 2 100 U/l; AST 1 850 U/l; ALKP 241 U/l; GGT 185 U/l; bilirubină totală 17,5 mg/dl; bilirubină directă 15,3 mg/dl; bilirubină indirectă 2,2 mg/dl; alte teste biologice de evaluare a afectării hepatice au fost normale: amoniemie 28 µmol/l; electroforeza proteinelor serice cu hipergamaglobulinemie: proteine totale 7,4 g/dl; albumină 57,6% (4,26 g/dl); γ-globuline 22,2% (1,64 g/dl); raport A/G 1,36.

Teste specifice diagnosticului pozitiv și diferențial: AgHBs pozitiv, AgHBe negativ, *Ac anti-HBe pozitivi, IgG anti-HBc pozitiv; IgM anti-VHD pozitiv, IgG anti-VHD pozitiv; ADN VHB 125 UI/ml; ARN VHD 115 000 000 cp/ml;* Ac totali anti-VHC negativi; IgM anti-VHA și anti-VHE negativ; Ag/Ac-HIV negativ; VDRL și TPHA negativi; alfa-fetoproteină 4,8 ng/ml.

Alte investigații paraclinice. Ecografie abdominală: ficat cu structura omogenă, LDH 15,5 cm, căi biliare intrahepatice nedilatate, vena portă 1,2 cm, calea biliară principală 0,4 cm, colecist cu pereți de grosime normală, fără calculi, splina ax lung 11,9 cm, fără lichid liber în cavitatea peritoneală.

Diagnostic pozitiv. Hepatită acută cu VHD (suprainfecție) la un pacient cu infecție cronică cu VHB, formă icterică severă; nu s-a putut aprecia dacă sunt tulburări de coagulare în contextul suferinței hepatice acute din cauza tratamentului ACO; cu toate acestea, datele clinice (absența semnelor de encefalopatie hepatică) nu susțin diagnosticul de hepatită fulminantă. Sechele de AVC ischemic repetitiv în tratament ACO.

Tratament. S-a instituit tratament conservator (repaus, hepatoprotector și Ursofalk® 10 mg/kg corp/zi); s-a schimbat terapia ACO cu heparină cu greutate moleculară mică în doză anticoagulantă pentru monitorizarea CP și INR ca markeri de severitate ai hepatitei.

Evoluție. Sub tratamentul menționat, evoluția imediată a fost favorabilă clinic și biologic, cu diminuarea icterului și ameliorarea parametrilor biologici (ALT, enzime de colestază și bilirubină). Teoretic, riscul de cronicizare în cazul suprainfecției cu VHD este estimat la cca 80%-90% din cazuri. Pacientul a fost monitorizat lunar în primele 6 luni de la diagnostic, cu ARN VHD detectabil după 6 luni, ceea ce definește infecția cronică cu VHD.

Prognostic. În mod obișnuit, hepatita cronică cu VHB și VHD evoluează cu activitate necro-inflamatorie crescută și fibroză accelerată, cu risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular. Astfel, prognosticul pe termen lung este legat de riscul de progresie a bolii, cu instalarea cirozei, complicațiilor și carcinomului hepatic. În acest moment, singura opțiune terapeutică disponibilă pentru pacientul cu hepatită cronică cu VHB și VHD este terapia prelungită cu interferon pegylat alfa-2a, în funcție de evoluția AgHBs cantitativ și ARN VHD. În situația replicării VHB, cu ADN VHB peste 2 000 UI/ml, se recomandă asocierea de ANN la terapia cu Peg-IFN.

Mesaje. Orice pacient cu infecție cronică cu VHB are indicație de evaluare, cel puțin anual, pentru coinfecția cu VHD, prin determinarea Ac totali anti-VHD.

Suprainfecția cu VHD la un pacient cu infecție cronică cu VHB evoluează sever și asociază un risc crescut de cronicizare. Terapia disponibilă și recomandată la acest moment pentru hepatita cronică cu VHB și VHD este Peg-IFN-alfa-2a, pe o perioadă cât mai lungă, în funcție de evoluția AgHBs cantitativ, ARN VHD și tolerabilitatea pacientului.

CAZ 2: *Hepatita cronică cu VHB și VHD*

Istoric. Pacientă în vârstă de 41 de ani, cunoscută de 15 ani cu hepatită cronică cu VHB, aparent fără indicație de tratament antiviral până în prezent (ADN VHB sub 2 000 UI/ml), se prezintă pentru reevaluare clinică și biologică. La evaluările periodice efectuate în ambulator pacienta prezenta sindrom de citoliză hepatică a cărui cauză aparentă nu a fost legată de infecția cronică cu VHB.

Antecedente personale patologice. Hepatită cronică cu VHB – aparent în stadiu de purtător inactiv (ADN VHB <2 000 UI/ml).

Anchetă epidemiologică. Istoric familial de carcinom hepatocelular pe linie paternă. Evaluarea membrilor familiei: mama: AgHBs negativ, IgG anti-HBc

pozitiv, Ac anti-HBs negativi; soțul: AgHBs negativ, IgG anti-HBc pozitiv, Ac anti-HBs negativi. Pacienta neagă expunere la toxice (fumat, alcool, droguri).

Tablou clinic. Pacientă afebrilă, stare generală relativ bună, indice de masă corporală în limite normale (IMC 20,3), anicterică, fără sindrom hemoragipar cutaneomucos, angioame stelate pe trunchi, echilibrată respirator și cardiovascular, abdomen suplu, ficat cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal, consistență crescută, nedureros la palpare, splină palpabilă la 1 cm sub rebordul costal, fără flapping tremor, fără semne de encefalopatie hepatică, fără redoare de ceafă.

Date de laborator:

Teste nespecifice. Hemogramă: leucocite, formulă leucocitară și hemoglobină normale, trombocitopenie (125 x 10^3/µl); coagulogramă: CP 82%, INR 1,1; sindrom de citoliză hepatică și colestază intrahepatică: ALT 210 U/l; AST 185 U/l; ALKP 135 U/l; GGT 98 U/l; bilirubină totală 1,6 mg/dl; bilirubină directă 0,4 mg/dl; bilirubină indirectă 1,2 mg/dl; amoniemie 18 µmol/l; electroforeza proteinelor serice cu hipergamaglobulinemie: proteine totale 7,6 g/dl; albumină 4,3 g/dl; γ-globuline 22,5% (1,71 g/dl); raport albumine/globuline supraunitar; profilul metabolic (glicemie, colesterol total și trigliceride) normal, fără alte modificări biochimice.

Teste specifice pentru diagnosticul pozitiv complet și diagnosticul diferențial: AgHBs pozitiv, AgHBe negativ, *Ac anti-HBe pozitivi, IgG anti-HBc pozitiv;* IgM anti-VHD negativ, *IgG anti-VHD pozitiv; AgHBs cantitativ 26 000 UI/ml; ADN VHB 225 UI/ml; ARN VHD 110 000 000 cp/ml;* Ac totali anti-VHC negativi; Ag/Ac-HIV negativ; alfa-fetoproteină 10,2 ng/ml.

Alte investigații:

- FibroMax®: F3-4, A3, S0,N0,H0.
- FibroScan®: 13,9 Kpa. Ecografie abdominală: ficat cu LDH = 13,5 cm, lob caudat = 2,4 cm, LSH = 6,8 cm, structură neomogenă, granulară, CBIH nedilatate, colecist normal, fără calculi; venă portă = 1,4 cm, venă splenică = 1,1 cm, splină ax lung = 13 cm, structură omogenă, cu discrete dilatații venoase în hil, fără lichid liber în cavitatea peritoneală. Endoscopie digestivă superioară: gastrită hiperemică antrală, fără varice esogastrice, în rest normal.

Diagnostic pozitiv. Ciroză hepatică cu VHB și VHD stadiul Child-Pugh A. Trombocitopenie ușoară. Splenomegalie.

Tratament. Având în vedere boala hepatică foarte activă la o pacientă tânără, fără comorbidități, în pofida diagnosticului de ciroză hepatică compensată, s-a decis inițierea tratamentului antiviral cu Interferon pegylat alfa-2a, în doze inițial reduse (90 µg/săptămână), pentru verificarea tolerabilității biologice, cu monitorizarea periodică a hemogramei, funcției hepatice, hormonilor tiroidieni, AgHBs cantitativ, ARN VHD și ADN VHB.

În paralel, s-a continuat screening-ul carcinomului hepatocelular prin ecografie abdominală și alfa-fetoproteină la interval de 6 luni, pacienta având un risc cumulativ relativ crescut de hepatocarcinom ca urmare a istoricului familial, existenței cirozei hepatice și infecției asociate cu VHB și VHD.

Ca terapie adjuvantă s-au administrat Ursofalk® 10 mg/kg corp/zi și hepatoprotector.

Opțiunea terapeutică de rezervă rămâne accesarea noilor terapii antivirale aflate în curs de evaluare pentru pacienții cu hepatită cronică cu VHD,

în mod particular inhibitorii de prenilare *(Lonafarnib)* și inhibitorii de atașare *(Myrcludex B)*.

Evoluție. Evoluția pacientei sub tratamentul antiviral cu interferon pegylat alfa-2a a fost favorabilă în primele 96 de săptămâni de tratament antiviral, cu scăderea activității bolii (reducerea valorilor ALT și AST și, ulterior, normalizarea acestora), scăderea în dinamică cu peste 2 $\log_{10}$ a ARN VHD detectabil și cu peste 1 $\log_{10}$ a titrului de AgHBs cantitativ.

Prognostic. Prognosticul pe termen mediu și lung este dictat de riscul de apariție a carcinomului hepatic și decompensare a cirozei, cu boală hepatică terminală și deces.

Transplantul hepatic rămâne singura opțiune terapeutică eficientă pentru pacienții cu ciroză și boală hepatică terminală secundară infecției cronice cu VHB și VHD. Prognosticul pacientului transplantat cu ciroză cu VHB și VHD este excelent, cu administrarea de imunoglobuline specifice anti-VHB și ANN.

Mesaje. În coinfecția VHB și VHD, virusul D este frecvent dominant replicativ; acești pacienți au valori scăzute, uneori nedetectabile ale ADN VHB; în lipsa evaluării prezenței coinfecției cu VHD, pacienții cu infecție cronică cu VHB pot fi încadrați greșit în stadiul de purtător inactiv de VHB. Screeningul infecției cu VHD (determinarea IgG anti-VHD) se recomandă periodic, cel puțin anual, la toți pacienții cu AgHBs pozitiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Wedemeyer H., Manns M.P., Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:31-40.
2. Koytak E.S., Yurdaydin C., Glenn J.S., Hepatitis D., Current Treatment Options in Gastroenterology 2007;10:456-463.
3. Wedemeyer H., Hepatitis D., Diagnostic procedures and therapy. Hepatology - A clinical textbook, 2nd ed. 2010, p. 145-156. www.hepatologytextbook.com
4. Glenn J.S., Hepatitis D Virus: The virus, Disease and Therapy. Viral Hepatitis: Five decades of Progress and Promises for the Future. Postgraduate Course 2010. Hynes Convention Center Boston, Massachusetts, p. 56-62.
5. Pascarella S., Negro F., Hepatitis D virus: An Update. Liver International 2011;31(1):7-21. © Blackwell Publishing, 2011.
6. Rizzeto M., Hepatitis D: Thirty years after. J Hepatol 2009;50:1043-1050.
7. Rizzeto M., The adventure of delta. Liver Int 2016;36(S1):135-140. doi: 10.1111/liv.13018.
8. Giersch K., Dandri M., Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte. J Clin Translat Hepatology 2015;3(3):220-229.
9. Wedemeyer H., Hardtke S., Manns M.P., Treatment of Hepatitis Delta. Clinical Liver Disease 2013;2(6):237-239. doi: 10.1002/cld.254.
10. Cross T.J.S., Rizzi P., Horner M., et al, The Increasing Prevalence of Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection in South London. J Med Virol 2008;282:277-282.
11. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M., Hepatitis delta virus. Lancet 2011;378:73-85.
12. Hung C.-C., Wu S.-M., Lin P.-H., et al, Increasing incidence of recent hepatitis D virus infection in HIV-infected patients in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. Clin Infect Dis 2014;58:1625-1633.

13. Kucirka L.M., Farzadegan H., Feld J.J., et al, Prevalence, Correlates, and Viral Dynamics of Hepatitis Delta Among Injection Drug Users. J Infect Dis 2010;202:845-852.
14. Guo Z., King T., Therapeutic Strategies and New Intervention Points in Chronic Hepatitis Delta Virus Infection. Int J Mol Sci 2015;16:19537-19552; doi: 10.3390/ijms160819537.
15. Pollicino T., Raffa G., Santantonio T., et al, Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfected with hepatitis B and hepatitis delta viruses. J Virol 2011;85:432-439.
16. Hsieh T.H., Liu C.J., Chen D.S., et al, Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. J Formos Med Assoc 2006;105:869-881.
17. Koziel M.J., Thio C.L., Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, p. 2059-2086.
18. Gheorghiță V., Hepatitele virale cronice. În Georgescu Anca Meda (sub red.), Patologie infecțioasă: cazuri clinice & Case based learning. Edit. University Press Târgu Mureș, 2016, p. 317-332. ISBN 978-973-169-470-2.
19. Thomas E., Yoneda M., Schiff E.R., Viral Hepatitis: Past and Future of HBV and HDV. Cold Spring Harb Perspect Med 2015 Feb.;5(2);a021345.
20. Fattovich G., Giustina G., Christensen E., et al, Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut 2000;46:420-426.
21. Ciancio A., Rizzetto M., Chronic hepatitis D at a standstill: where do we go from here? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:68-71.
22. Castelnau C., et al, Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. Hepatology 2006;44:728-735.
23. Erhardt A., et al, Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha 2b. Liver Int 2006;26:805-810.
24. Niro G.A., Ciancio A., Gaeta G.B., et al, Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. Hepatology 2006;44:713-720.
25. Wedemeyer H., et al, 72 week data of the HIDIT-I trial: A multicenter randomised study comparing peginterferon alpha-2a plus adefovir vs. peginterferon alpha-2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. J Hepatol 2007;46(Suppl.):4.
26. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S., et al, Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with PEG-IFNa-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse: The HIDIT-2 study. EASL - ILC, 2014: oral presentation.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatology 2012;57:167-185.
28. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., Murad M.H., American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2015,1-23.
29. Gheorghiță V., Hepatitele virale acute cu transmitere parenterală. În Georgescu Anca Meda (sub red.), Patologie infecțioasă: cazuri clinice & case based learning. Edit. University Press, Târgu Mureș 2016, p. 301-316. ISBN 978-973-169-470-2.
30. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P., et al, In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. J Clin Invest 2003;112:407-414.
31. Koh C., Canini L., Dahari H., et al, Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: A proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. Lancet Infect Dis 2015. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.
32. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., et al, Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65(3):490-8; doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.016. Epub 2016 Apr 27.
33. Alaluf M.B., Shlomai A., New Therapies for Chronic Hepatitis B. Liver International 2016;36(6):775-782.

HEPATITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITIC C

George Sebastian Gherlan, Petre Iacob Calistru

Prezentare generală. La momentul descoperirii virusului hepatitic C (VHC), în anul 1989, s-a considerat că implicarea acestuia în patologia umană este minoră, prin afectarea doar a unor categorii limitate de pacienți, precum consumatorii de droguri intravenoase și recipienții de produse transfuzabile de sânge din țările dezvoltate. Acum, la peste 25 de ani știm că infecția cu VHC reprezintă o importantă problemă de sănătate publică prin numărul mare de cazuri și complicațiile infecției cu VHC – ciroza hepatică și hepatocarcinomul. [1]. Din cele aproximativ 500 000 de cazuri de carcinom hepatocelular raportate anual în lume, 22% (peste 100 000) sunt atribuite infecției cu VHC. [2]

Infecția cu VHC produce atât hepatită acută, cât și cronică. Aproximativ 80% (după unii autori, chiar mai mult) dintre infecțiile acute cu VHC progresează spre cronicizare, restul vindecându-se spontan. Dintre pacienții infectați cronic, 10-20% vor dezvolta ciroză hepatică într-un interval de două-trei decade de la momentul infecției, iar 1-5% hepatocarcinom. [3,4,5]

Ultimii ani au produs o adevărată revoluție în tratamentul infecției cu VHC, medicamentele cu acțiune directă antivirală utilizate în acest moment fiind capabile să vindece infecția la peste 95% dintre pacienți.

Istoric. În anul 1975 apare prima lucrare care face referire la hepatita „non A-non B", constatându-se că doar 65% dintre hepatitele post-transfuzionale pot fi atribuite virusurilor A sau B. [6]. Termenul a suscitat un real interes în anii care au urmat, iar în 1979, Rakela și colaboratorii săi au dovedit epidemiologic relația dintre transfuzii și apariția hepatitei „non A-non B", suspectând unul sau mai mulți agenți de natură infecțioasă ca și cauză a acestei entități. [7]

Abia în 1989, odată cu dezvoltarea și evoluția tehnicilor de biologie moleculară, Qui-Lim Choo a reușit caracterizarea genomului VHC [8], fapt care a permis în următorii ani dezvoltarea tehnicilor de diagnostic serologic și, mai târziu, a tratamentelor antivirale cu acțiune țintită.

Etiologie:

Structura VHC. Virusul hepatitei C este un virus mic (9,6 kb), anvelopat, care are ca material genetic un singur lanț ARN cu polaritate pozitivă. Structura virusului hepatitei C este deocamdată dificil de analizat, datorită dificultății cultivării virusului pe medii celulare, o condiție

esențială pentru obținerea unui număr suficient de virioni pentru analiza la microscopul electronic. Datele obținute sugerează că VHC are un diametru de 50-55 nm și este protejat de o anvelopă cu mici proeminențe, care ar putea juca un rol în aderența și penetrarea virusului în celulă. [9]. Aspectul este similar cu cel al altor flavivirusuri (virusul febrei Dengue, West-Nile), din a căror familie face parte. [10,11]. În cadrul familiei Flaviviridae sunt descrise 4 genuri: *Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus* și *Pegivirus,* iar virusul hepatitei C face parte din genul Hepacivirus. [11]

Compararea secvențelor nucleotidice provenite din diverse zone geografice a permis identificarea a cel puțin 7 genotipuri VHC (notate de la 1 la 7), cu un număr mare de subtipuri, în total 67 de subtipuri. [12]. Variabilitatea mare a VHC va duce cu timpul, probabil, la apariția și a altor genotipuri. În prezent este descrisă apariția unor recombinări inter-genotipice, care, deși relativ rare, ar putea avea semnificație pentru pacienții tratați cu regimuri orientate în funcție de genotip. [9]. Analiza filogenetică a VHC a indicat că Africa sub-sahariană și Asia de Sud-Est reprezintă originea acestui virus, iar răspândirea virusului în America de Nord și Europa ar fi mai recentă. [13,14]

Genomul VHC este reprezentat de un cadru deschis de citire (ORF – open reading frame), care codifică un polipeptid de 3 010 aminoacizi. În timpul replicării, polipeptidul este clivat în proteine structurale (core, E1, E2) și nestructurale (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) și o proteină adițională (F). [9,15]. Proteinele structurale sunt componente esențiale ale virionului, în timp ce proteinele nestructurale nu se regăsesc în virion, ele apărând doar în celulele infectate și fiind implicate în replicare și morfogeneza virală.

Proteina core are rol structural, formând capsida virală care conține genomul VHC.

Proteinele E1 și *E2* sunt proteine structurale, care au un rol important în adsorbția virusului la receptorii celulari (tetraspanina CD81 și receptorul LDL – low density lipoprotein) și inducerea fuziunii anvelopei virale cu membrana celulară. La nivelul proteinei E2 au fost identificate 3 regiuni hipervariabile (HVR), HVR1 fiind principala țintă a anticorpilor neutralizanți. Prezența acestei hipervariabilități împreună cu asocierea virusului cu lipoproteine și prezența unui înveliș glicanic la suprafața glicoproteinelor virale fac ca producerea unui vaccin să fie în continuare pusă sub semnul întrebării.

Proteina p7 – o proteină nestructurală, care nu pare a fi esențială pentru replicarea ARN, dar despre care se sugerează că ar avea un rol în asamblarea virusului, formarea și secreția virionilor infectanți.

Proteina NS2 – nestructurală, are un rol în fazele inițiale ale replicării virale prin interacțiunea cu complexele E1-E2 și NS3/NS4A.

Proteina NS3, împreună cu *NS4A* joacă rolul de protează. Complexul NS3/NS4A reprezintă o țintă pentru unele antivirale (simeprevir, paritaprevir).

Proteina NS4B – nestructurală, joacă un rol în formarea complexului de replicare al ARN VHC

Proteina NS5A are multiple funcții în replicarea, asamblarea și eliberarea virionilor VHC. Deoarece în îndeplinirea funcțiilor, NS5A este asociată cu alte proteine, rolul său exact este încă subiect de discuție. Reprezintă o importantă țintă pentru terapiile antivirale cu acțiune directă (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir).

Proteina NS5B reprezintă polimeraza ARN-dependentă a VHC. Folosind ARN VHC ca matriță, NS5B inițiază sinteza catenei negative ARN, care va fi ulterior folosită pentru sinteza catenei pozitive. Ca și alte polimeraze ARN-dependente, NS5B este predispusă la erori, putând încorpora ribonucleotide greșite, și îi lipsește factorul de autocontrol, spre deosebire de polimerazele celulare, fapte ce conduc la o variabilitate importantă a VHC. NS5B este țintă pentru terapia antivirală directă actuală (sofosbuvir, dasabuvir).

Proteina F, deși structura sa a fost relativ complet precizată, funcțiile sale rămân în continuare subiect de discuție. [9]

Ciclul de replicare virală. După pătrunderea în torentul sanguin, virusul vine în contact cu suprafața hepatocitelor, viitoarea locație primordială a sa la nivelul ficatului.

Adsorbția și penetrarea în hepatocit. Sunt procese complexe în mai mulți pași, din ce în ce mai bine caracterizate în ultimii ani.

Dintre toți receptorii, CD81 tetraspanina a fost cel mai bine studiat. [16]. Receptorul CD81 însă nu poate asigura singur producerea infecției, în absența receptorului SR-BI (scavenger receptor B type I). [17]. Alți receptori, descoperiți mai recent, sunt claudina-1 (CLDNI) și ocludina (OCLN) [18,19], dar și transportorul colesterolului Nieman-Pick-like 1 (NPC1L1). [20]. Sunt în curs de cercetare și alți potențiali receptori, procesul de adsorbție al VHC fiind unul complex și, deocamdată, insuficient înțeles. [9]. Unele linii celulare nu sunt susceptibile la infecția cu VHC, cu toate că exprimă SR-BI, CD81 și CLDNI, sugerând că și alți factori celulari sunt implicați în etapa de intrare a virusului.

După legarea VHC la diversele structuri de pe suprafața celulei hepatice, acesta pătrunde în interior prin endocitoza mediată de clatrină, într-o manieră dependentă de pH. Mediul acid endozomal probabil declanșează fuziunea glicoproteinelor E1-E2 cu membrana endozomală. [9].

Traducerea. După internalizare, ARN VHC este eliberat în citoplasma hepatocitului în urma fuziunii dintre anvelopa virală și membrana endozomală. Genomul viral decapsidat este apoi legat la ribozomii celulelor hepatice, unde se produce translația. [9]

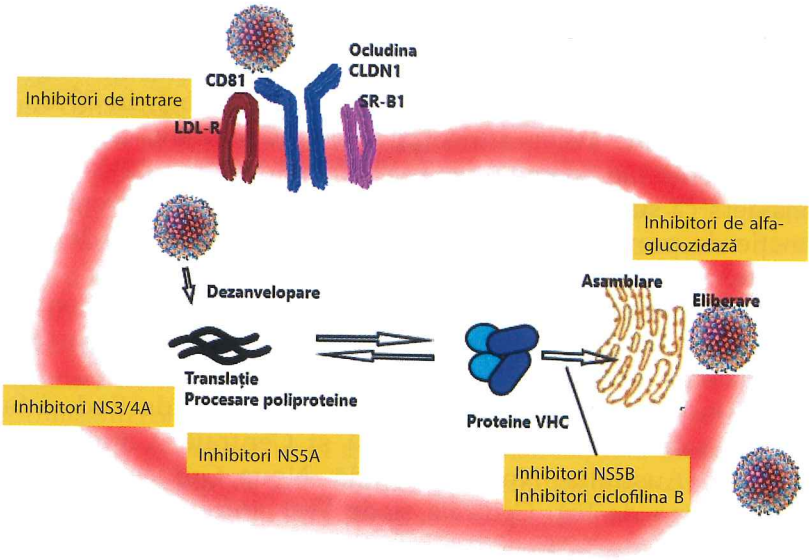

Fig. 1. Ciclul replicării virale și mecanismele de acțiune ale medicamentelor cu acțiune directă antivirală.

Replicarea ARN VHC. [Fig. 1] Procesul complex al replicării virale este deocamdată insuficient înțeles, însă o parte dintre mecanismele sale a fost descifrată și a permis progresul excepțional în ceea ce privește dezvoltarea medicamentelor cu acțiune antivirală directă. Rolul central pare să fie jucat de NS5B, polimeraza ARN-dependentă. Alături de aceasta, alți factori virali și celulari sunt implicați în procesul de replicare. NS4B produce o pânză membranară derivată din reticulul endoplasmic, care conține majoritatea proteinelor nestructurale, inclusiv NS5B. [21]. ARN polimeraza ARN-dependentă (NS5B) utilizează ARNss genomic cu polaritate pozitivă ca matriță pentru sinteza unui intermediar replicativ cu polaritate negativă. Intervine helicaza NS3 pentru a desface anumite legături din matrița ARN VHC. Moleculele ARN antisens nou sintetizate servesc ca matriță pentru NS3, pentru sinteza catenelor pozitive ale ARN viral. ARN-ul pozitiv rezultat poate fi utilizat ca material genetic pentru producerea virionilor sau poate fi folosit pentru producerea altor catene. [9]

Asamblarea și eliberarea virionilor. Odată sintetizate, (glico)proteinele trebuie asamblate în vederea obținerii particulelor infecțioase. La fel ca și în cazul etapelor anterioare, majoritatea componentelor virale este implicată în acest proces, împreună cu componente ale hepatocitului. Asamblarea se produce în reticulul endoplasmic al hepatocitului. Ulterior, materialul genetic nou format este relocat în picăturile lipidice citosolice unde homodimerizează. [22]. NS2 și p7 sunt considerate elemente cheie în asamblarea virionilor VHC, prin interacțiuni complexe cu proteinele

virale și ale celulei gazdă. [23]. În cele din urmă, virionii vor fi eliberați din celulă în torentul sanguin.

Epidemiologie. Se estimează că, la nivel global, în 2005, 185 milioane de persoane aveau anticorpi anti-VHC pozitivi ca semn al unei infecții prezente sau anamnestice (prevalență de 2,8%). [24]. Actualmente se consideră că sunt 71 milioane de persoane cu infecție cronică cu VHC. În funcție de prevalența infecției cu VHC, se disting pe glob trei zone geografice:

- *Zonele cu prevalență înaltă* (peste 3,5%) includ: Asia Centrală și de Est, Africa de Nord, Orientul mijlociu. Între acestea se remarcă Egiptul, cu o prevalență de peste 10%.
- *Zonele cu prevalență medie* (1,5-3,5%): Asia de Sud și Sud-Est, Africa sub-sahariană, America Latină și Centrală, Caraibe, Oceania, Australasia (Australia, Noua Zeelandă, Noua Guinee și insulele din Pacific), Europa de Est, Centrală și de Vest. Între acestea, țara noastră are o prevalență de 3,23% [25] a infecției cu VHC.
- *Zonele cu prevalență scăzută* (sub 1,5%) sunt: zona Asiatico-pacifică, America Latină – zona tropicală, America de Nord

Genotipurile majore 1, 2, 3, 4 și 5 sunt întâlnite în Africa sub-sahariană, America de Nord, Centrală și de Sud și Europa. Genotipul 4 este prevalent în Egipt. Genotipul 6 se întâlnește mai ales în Asia de Sud-Est. [9]. Genotipul 7, recent introdus în taxonomia VHC, se întâlnește în Africa Centrală. [26]. În România, în cadrul Programului național de tratament cu medicamente cu acțiune directă antivirală, între 2015/2016 s-au efectuat 5 860 de genotipări VHC, care au evidențiat prezența genotipului 1b la 99,6% dintre pacienți. Distribuția globală a genotipurilor poate fi vizualizată în figura 2.

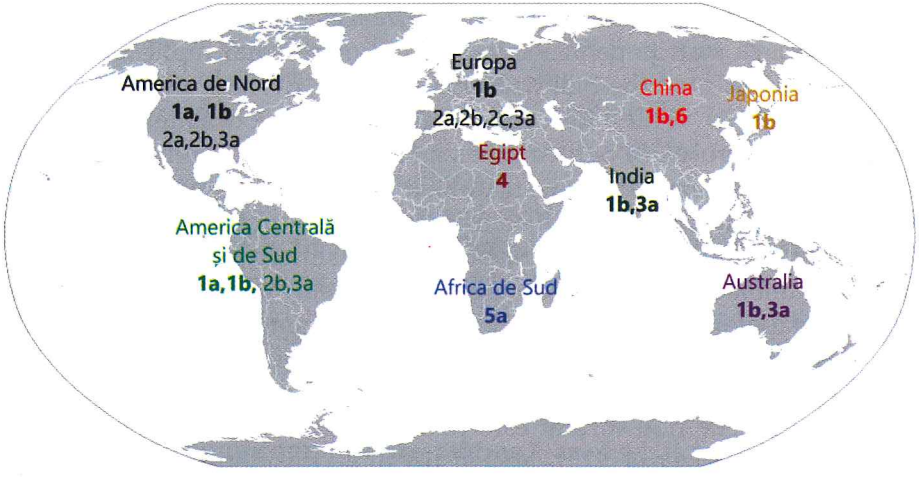

Fig. 2. Distribuția genotipurilor VHC la nivel global. [12]

Transmiterea infecției cu VHC în Europa și America de Nord are loc predominant la utilizatorii de droguri intravenoase (până la introducerea testării de rutină a produselor biologice apărea și la pacienții receptori de produse din sânge). În Egipt, terapia antischistosomală intravenoasă este incriminată ca factor principal de transmitere. [27]

Un studiu efectuat pe 2 316 pacienți în Statele Unite [28] a relevat următorii factori de risc: consum de droguri intravenos – risc relativ 49,6, transfuzii sanguine – risc relativ 10,9, sex cu un consumator de droguri intravenoase – risc relativ 6,3, detenție peste 3 zile – risc relativ 2,9, scarificare în scopuri religioase – risc relativ 2,8, înțepare sau tăiere cu un obiect contaminat cu sânge – risc relativ 2,1, piercing – risc relativ 2,0, administrare de imunoglobuline – risc relativ 1,6.

Transmiterea pe cale sexuală în cuplurile heterosexuale este excepțională. Totuși, aceasta este în mod sigur posibilă, mai ales în cazul anumitor practici sexuale ce pot produce mici traumatisme, în combinație cu stimulente ca metamfetamine (oral sau i.v.) sau mefendrona. [9]. Riscul transmiterii în cupluri heterosexuale monogame este apreciat ca fiind de 0,01% sau chiar mai mic. [29]. Este deocamdată insuficient precizat dacă coinfecția HIV crește riscul transmiterii heterosexuale a VHC. Adesea, la acești pacienți este dificil de afirmat dacă infecția a fost transmisă pe cale sexuală sau dacă alți factori de risc au fost la baza transmiterii. Micile epidemii apărute în cercuri de homosexuali au sugerat că transmiterea pe cale sexuală este totuși o realitate. Frecvența transmiterii infecției VHC în cazul contactelor sexuale între homosexuali este de 4-8%, mai mare decât în cazul contactelor heterosexuale raportate în Europa. [9]

Recipienții de organe de la donatori infectați VHC au un risc înalt de a dezvolta infecția VHC. Rata de transmitere în aceste cazuri variază între 30 și 80% în diferite cohorte. [30,31]

Transmiterea perinatală de la mame infectate VHC la nou-născut este estimată la mai puțin de 5%. [32]. La mamele cu coinfecție HIV, transmiterea se corelează cu nivelul imunosupresiei și apare la aproximativ 20% dintre nașteri. Nu există un consens cu privire la recomandările care ar trebui făcute în cazul acestor paciente. Nu sunt dovezi că nașterea prin cezariană ar reduce riscul de transmitere. [9]. Nu sunt dovezi că alăptarea este un factor de risc pentru transmiterea infecției de la mamele infectate cu VHC. [33]. Diagnosticul rapid la nou-născut necesită ARN VHC, deoarece anticorpii anti-VHC se transmit de la mamă la făt. [9]

Înțepăturile accidentale cu ace contaminate la personalul din sănătate pot produce infecția cu VHC în sub 2% dintre cazuri, conform unui raport al Center for Disease Control and Prevention. [34]. În ghidul german pentru managementul infecției cu VHC sunt date care susțin transmiterea infecției în până la 10% dintre aceste incidente, astfel încât acest subiect rămâne controversat. [35]

Pacienții hemodializați au anticorpi anti-VHC prezenți într-un procent de 15, semnificând infecție prezentă sau anamnestică cu VHC. [9]

Mai rar, transmiterea se poate produce prin obiecte contaminate în cazul unor proceduri din medicina tradițională (scarificare, ventuze, tăiere sublinguală), tatuaje, piercing. [36]. Aceste căi de transmitere sunt considerate rare de unii autori. [9]

Patogenie. Virusul hepatitei C este considerat un virus noncitopatic [37], hepatotrop, care poate produce infecții acute și cronice și leziuni hepatice prin citoliză mediată imunologic, dar și prin alte procese, și anume steatoza hepatică, stresul oxidativ și rezistența la insulină. [38]. VHC ajunge la celula hepatică transportat de torentul sanguin, iar pătrunderea lui în celulă se produce, așa cum a fost descris mai sus, după aderarea la receptorii de pe suprafața celulelor gazdă, fiind un proces complex care implică numeroși factori ce țin atât de gazdă, cât și de virus. Virusul se înmulțește în celula hepatică, fiind ulterior eliberat. Replicarea se produce cu o rată crescută a mutațiilor, motiv pentru care într-un singur individ pot exista numeroase variante diferite, dar asemănătoare, ale aceluiași virus. Acestea sunt numite cvasispecii.

După maxim două săptămâni de la momentul infecției, tehnicile PCR de detecție a ARN VHC pot pune în evidență prezența virusului, iar nivelurile acestuia ajung rapid de ordinul milioanelor. [39,40]. Acestei înmulțiri i se opun atât imunitatea înnăscută, cât și cea adaptativă.

După creșterea inițială abruptă a nivelurilor viremiei, urmează o perioadă de 4-6 săptămâni de platou sau creștere mai lentă, caracterizată prin absența limfocitelor T și B specifice VHC și absența inflamației hepatice. [40]. Transaminazele serice încep să crească după săptămâna a 2-a de la expunere, iar nivelurile lor ating valori maxime la 8-12 săptămâni. Anticorpii anti-VHC pot apărea în momente diferite – la momentul creșterii maxime a transaminazelor sau după, până la 6 luni de la momentul producerii infecției. Clearance-ul viral se poate produce uneori înainte de apariția anticorpilor anti-VHC, iar unii dintre pacienții care au această evoluție pot să nu dezvolte niciodată acești anticorpi [41].

Imunitatea înnăscută este primul mecanism prin care gazda răspunde invaziei virale și constă din secreția de interferon și acțiunea celulelor natural killer (NK). Mecanismele de acțiune ale interferonului I (alfa și beta) sunt:

- Reducerea sintezei de proteine de către celulele infectate prin inducerea protein kinazelor.
- Creșterea expresiei genelor majore de histocompatibilitate pe celulele prezentatoare de antigene și pe celulele infectate.
- Inhibarea replicării virale prin activarea proteinelor matriceale sau a 2'-5'-oligoadenilat sintetazei.

• Creșterea activității și numărului de celule NK, celule dendritice și limfocite CD8. [42]

VHC poate eluda efectele interferonului, iar aceleași mecanisme care fac ca tratamentul cu interferon să eșueze stau și la baza cronicizării infecției. [38]

Celulele NK, o componentă de bază a imunității înnăscute, joacă un rol important în eradicarea infecției VHC. Ficatul este bogat în celule NK, care sunt de obicei activate în fazele timpurii ale infecției. Celulele NK activate recrutează celule T specifice VHC și induc producerea de anticorpi. De asemenea, celulele NK elimină hepatocitele infectate prin mecanism direct citolitic și indirect, prin secreția de citokine precum INF-γ și TNF-α. Virusul hepatitic C a dezvoltat însă diverse mecanisme prin care poate scăpa acțiunilor celulelor NK. [43]

Imunitatea adaptativă: clearance-ul eficient al VHC în faza acută a bolii depinde de anvergura răspunsului imun al limfocitelor T helper 1 (Th1), dar și de persistența acestei creșteri. Pacienții care dezvoltă un răspuns imun puternic Th1 și o secreție adecvată de interleukine realizează un clearance viral eficient și o evoluție autolimitată a infecției. Prin contrast, cei cărora le lipsește o producție eficientă de IL-2 și IFN-γ dezvoltă infecția cronică cu VHC. Majoritatea pacienților nu reușește să controleze infecția și dezvoltă grade variabile de inflamație hepatică persistentă, cu niveluri variabile ale viremiei. [44,45]. Un rol important îl au și limfocitele T citolitice. Acestea recunosc antigenele prezentate de complexul major de histocompatibilitate (MHC) și lizează celulele infectate cu VHC. VHC a dezvoltat mecanisme de a evita și acțiunea acestor celule, fie prin reducerea expresiei MHC, fie prin împiedicarea prezentării peptidelor virale pe suprafața celulelor. [46,47]. Primii anticorpi detectabili în ser sunt cei anti-NS3 [anti-c(C)-33] și anti-core [anti-22c(C) sau anticapsidari]. Ulterior apar și anticorpii anti-NS4, precum și cei îndreptați direct împotriva proteinelor structurale ale anvelopei (E1 și E2). [48]. Mecanismele prin care imunitatea adaptativă încearcă să contracareze invazia virală sunt mai complexe de atât, însă este clar că de răspunsul celulelor T CD4+ și CD8+ depinde în cea mai mare măsură clearance-ul viral.

Anatomie patologică. Deși în general se consideră că nu se poate stabili cu certitudine un diagnostic etiologic pe baza unui examen histopatologic într-o hepatită acută sau cronică virală, există, în cazul hepatitei cu virus C, ca și în cazul hepatitei B, câteva elemente caracteristice notabile.

În studiul realizat în 1987, Bianchi și colaboratorii [49] au stabilit că steatoza, infiltratele inflamatorii perisinusoidale, proliferarea celulelor Kuppfer, formarea de foliculi limfoizi și modificările ductelor biliare sunt apanajul hepatitelor cronice non A-non B. Observații similare au

fost făcute de către Lefkowitch și Apfelbaum în 1989. [50]. Dintre toate modificările, cele mai caracteristice pentru hepatita cu virus C par a fi agregatele și foliculii limfoizi, afectarea ductelor biliare și steatoza, de obicei macroveziculară. În studiul lui Czaja și colaboratorii [51], steatoza a fost descrisă mai frecvent în hepatita C față de hepatita B (52% față de 22%; $p = 0,03$). Trebuie menționat aici că leziunile tipice de hepatită cronică, și anume inflamația portală difuză, necrozele punctiforme, apoptoza și sechelele necro-inflamației (fibroza periportală, în punți sau ciroza) sunt parte integrantă a tabloului histologic al hepatitei cronice cu VHC. Într-un studiu din 1993, un colectiv de autori a descris faptul că severitatea leziunilor este influențată de calea de transmitere a infecției cu VHC, astfel încât leziunile sunt mai severe în cazul infecției transmise prin transfuzie, decât prin utilizarea de droguri intravenoase. [52]. Zeuzem și colaboratorii au arătat că nu există o corelație între genotipul, subtipul sau nivelul viremiei VHC și gradul fibrozei sau activitatea inflamatorie. [53]

Clinică:

Hepatita acută. Un studiu realizat la pacienți infectați posttransfuzional [54] a demonstrat prezența ARN VHC în sânge la 65 din 67 dintre cazuri, între zilele 4 și 8 după transfuzie. Perioada de incubație a fost însă mult mai variabilă, între 6 și 112 zile (cu o mediană de 46 de zile) până la creșterea ALT sau instalarea simptomelor. Perioadele mai scurte de incubație au fost asociate cu valori mai mari ale ALT. În alt studiu, perioada maximă până la apariția ARN VHC în sânge a fost de 8 săptămâni, iar creșterea transaminazelor a apărut cel mai târziu la 26 de săptămâni. [9]

Deși este în general subclinică, în hepatita acută cu VHC pot apărea unele manifestări clinice, precum: alterarea stării generale, grețuri, jenă sau durere în hipocondrul drept, astenie de intensități variabile, urină hipercromă și icter. Manifestările clinice menționate apar la cel mult 25% dintre pacienții cu hepatite acute [55] sau, după alți autori, doar la unul din 6 [56], trecând astfel cel mai adesea neobservată.

Între formele acute manifeste, se remarcă posibilitatea de a evolua ca hepatită fulminantă. Frecvența acestui tip evolutiv este mult diferită între Japonia, unde produce 40-60% dintre hepatitele fulminante non A-non B, și țările din Europa, unde astfel de cazuri sunt descrise extrem de rar în contextul infecției VHC. [56]. Această discordanță s-ar putea explica prin diferențe care țin de gazdă, virus sau o combinație între cele două.

Hepatita cronică. Rata de cronicizare a infecției VHC este foarte variabilă, între 50-85% după mai multe surse analizate. [56]. Pacienții cu infecții cronice au puține manifestări clinice care pot fi atribuite cu certi-

tudine infecției VHC (cum ar fi modificarea stării generale sau astenia). Unii indicatori de calitate a vieții sunt modificați la pacienții cu infecție cronică VHC și se ameliorează în urma tratamentului. Este dificil însă de apreciat dacă aceste modificări subiective se datorează bolii în sine sau condiției psihologice create de cunoașterea situației de a avea o boală cronică sau, în anumite cazuri, consumului de substanțe psihotrope care pot cauza depresie. [56]

Odată cu instalarea cirozei se instalează manifestările clinice specifice acesteia: deteriorarea (frecvent bruscă) a stării generale, astenie fizică marcată, icter, ascită, tulburări psihice (somnolență, irascibilitate, obnubilare, confuzie), flapping tremor, durere în hipocondrul drept, și a complicațiilor acesteia: hemoragii digestive superioare, sindroame hemoragipare, encefalopatie. Hepatocarcinomul (CHC) este o complicație tardivă a infecției VHC. Apare cel mai adesea, dacă nu exclusiv, la pacienți cu ciroza deja instalată, apariția sa nefiind însoțită, de obicei, de nici un fel de manifestare clinică specifică. CHC poate determina apariția unor manifestări clinice suplimentare atunci când produce fenomene de masă sau tromboze vasculare.

Manifestările clinice extrahepatice ale infecției VHC sunt:

- *Crioglobulinemia mixtă* (în jur de 50% dintre pacienții cu infecție cronică VHC au crioglobuline circulante, iar, dintre aceștia, doar un mic procent va dezvolta sindroamele clinice ale crioglobulinemiei mixte). [56]
- *Glomerulonefrita pseudomembranoasă.* [56]
- *Porfiria cutanea tarda.* [56]
- *Boli limfoproliferative* (limfoame non-Hodgkin cu celulă B de tipul limfoamelor: cu celulă B mare, de zonă marginală, limfoplasmocitice, splenice, asociate mucoaselor (MALT), extranodale, hepatice primare). [57,58]. Unele gamapatii monoclonale au fost, de asemenea, asociate cu infecția VHC. [59]
- *Boli dermatologice* (lichen plan, eritemul acral dermolititc, vasculita leucocitoclastică). [60]
- *Boli autoimune* (sindrom Sjögren, hepatite autoimune, tiroidite autoimune, trombocitopenie imună și anemie hemolitică). [60,61,62,63]
- *Diabetul zaharat.* [64]
- *Ulcerații corneene* (sindrom Mooren). [56]
- *Afectare cardiovasculară* (cu posibilă evoluție spre evenimente cerebrovasculare). [65]

Evoluție. Complicații. Prognostic. Majoritatea infecțiilor VHC se cronicizează. Factorii care influențează riscul de cronicizare nu sunt încă pe deplin înțeleși. Sexul feminin, rasa albă, interleukina 28B C/C și genotipul 1 au fost descriși ca factori de prognostic pozitivi privind clearance-ul viral. [66]

Inflamația cronică produce necroză și, în cele din urmă, fibroză la unii dintre pacienți, rata de progresie fiind variabilă (în funcție de factori care țin de genetică și comportamentul gazdei și mai puțin de virus). [53]. Pacienții care dezvoltă ciroză sunt la risc de a dezvolta complicații, precum varice esofagiene, ascită, encefalopatie, dar și hepatocarcinom. Mulți dintre pacienții cirotici pot rămâne compensați pentru perioade lungi de timp. [Fig. 3]

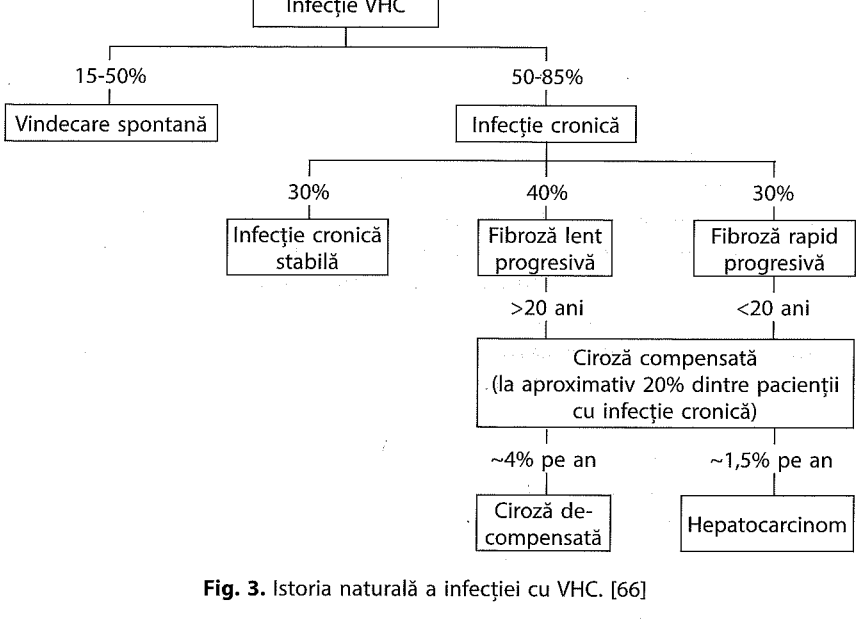

Fig. 3. Istoria naturală a infecției cu VHC. [66]

La fel ca și în infecția cu VHB, în infecția cronică cu VHC apar acutizări, cu creșteri marcate ale transaminazelor, însă acest fenomen este mult mai rar. [67]. Valorile transaminazelor fluctuează de obicei în limite destul de largi, cu mari variații ale valorilor de la pacient la pacient, uneori putând fi chiar normale. Este însă clar stabilit că, deși în general traduc inflamația, nivelurile transaminazelor nu sunt un indicator foarte fidel al gradului acesteia. Nivelurile transaminazelor nu sunt un bun indicator al stadiului fibrozei.

Riscul și rata de progresie spre ciroză sunt dificil de apreciat datorită istoriei naturale îndelungate a bolii, dificultății de a aprecia vechimea bolii, precum și a posibilității ca alți factori să influențeze evoluția bolii. O meta-analiză a 111 studii asupra istoriei naturale a infecției VHC a estimat că la 20 de ani de evoluție, 16% (IC95% 14-19) dintre pacienți vor avea ciroză. [68]. Același studiu a arătat că estimările din studiile retrospective au fost în general mai mari decât cele din studiile prospective (17-55% versus 7-16%), probabil reflectând interferențele din studiile

retrospective. Este demonstrat că pacienții ajunși în stadiul 3 METAVIR de fibroză au un risc ridicat de progresie spre ciroză. [69]

Decompensările hepatice sunt caracterizate de dezvoltarea unor complicații ale cirozei – ascita, ruptura varicelor esofagiene sau encefalopatia. La pacienții cu infecție cronică cu VHC, icterul este aproape întotdeauna semn al unei suferințe hepatice avansate. Riscul de decompensare este de aproximativ 4% pe an. [66]. Odată apărută oricare dintre complicațiile cirozei, singura măsură terapeutică eficientă este transplantul hepatic, bineînțeles completat de tratamentul antiviral cu medicamente cu acțiune directă antivirală.

Odată apărută o formă de decompensare a cirozei, supraviețuirea la 5 ani este de 50%. Crioglobulinemia influențează, de asemenea, în sens negativ mortalitatea. [70]

Riscul de dezvoltare a hepatocarcinomului este între 0 și 3 procente pe an în diferite studii. [66]. Riscul pare să fie mai mare în cazul genotipului 1b, comparativ cu genotipurile 2a și 2c. [71]. Spre deosebire de pacienții cu infecție cu VHB, hepatocarcinomul la pacienții cu infecție VHC apare aproape în exclusivitate doar după dezvoltarea cirozei. Hepatocarcinomul nu reprezintă cauza cea mai frecventă de mortalitate la pacienții cu infecție VHC, ci complicațiile cirozei.

Factorii care influențează prognosticul infecției cu VHC sunt următorii [9]:

- Factori care țin de gazdă:
  - Sexul: sexul masculin se asociază cu o evoluție mai rapidă a fibrozei.
  - Vârsta: infecția contractată la 40-55 de ani progresează mai rapid, comparativ cu cea achiziționată în copilărie.
  - Rasa: rasa neagră are o evoluție mai lentă, cu fibroză mai ușoară.
  - Modalitatea de transmitere: infecțiile contractate prin transfuzii par să aibă o evoluție mai agresivă.
  - Coinfecția HIV: accelerează progresia fibrozei.
  - Coinfecția VHB: boala este de obicei mai severă la acești pacienți.
  - Diabetul zaharat și rezistența la insulină: favorizează dezvoltarea mai accelerată a fibrozei.
  - Obezitatea: pacienții care au și steatoză dezvoltă mai rapid fibroza hepatică.
  - Consumul excesiv de alcool: are un impact negativ asupra progresiei bolii.
  - Consumul zilnic de marijuana: favorizează dezvoltarea fibrozei, probabil prin stimularea receptorilor endogeni canabinogeni.

• Factori care țin de virus: influența factorilor care țin de virus este insuficient stabilită. Nu pare să existe o corelație între genotip și severitatea fibrozei, însă coinfecția cu mai multe genotipuri pare să aibă o evoluție mai agresivă.

Diagnostic: ***Epidemiologic.*** Ținând cont de căile de transmitere menționate, precum și de frecvența cu care infecția este transmisă prin fiecare dintre aceste căi, ancheta epidemiologică poate sugera prezența infecției VHC la anumiți pacienți.

Clinic. Tabloul clinic al infecției cu VHC este nespecific. Icterul poate sugera prezența unei hepatite, însă în absența datelor paraclinice diagnosticul de certitudine nu poate fi pus. Diagnosticul etiologic necesită investigații paraclinice.

Paraclinic. *Testarea serologică* stă la baza diagnosticului de infecție cu VHC. Testele din prima generație detectau anticorpi orientați împotriva NS4 (C-100) și aveau o sensibilitate de 70-80% și o specificitate scăzută. Acești anticorpi apar la 16 săptămâni de la infecție. Testele din generația a doua detectează anticorpi orientați împotriva capsidei virale (C-22), NS3 (C-33) și NS4 (C-100) și au o sensibilitate de 95% și o specificitate mult crescută. Aceste teste se pot pozitiva începând cu săptămâna a 10-a. [9,72]. O nouă generație de teste a fost dezvoltată în tentativa de a diagnostica infecția VHC cât mai rapid după producerea ei. Aceste teste detectează anticorpii anti-NS5 și anti-NS3 și au o sensibilitate de 99%, pozitivându-se la 4-6 săptămâni după infecție. [9,73]. Anticorpii anti-VHC de tip IgM, deși dozabili, nu au o utilitate în diagnosticarea infecției acute din două motive: unii pacienți cu infecție cronică produc acest tip de anticorpi intermitent, iar unii pacienți nu produc deloc acești anticorpi, nici în faza acută. [9]. Rezultatele fals negative ale testelor serologice sunt mai frecvente la pacienții hemodializați și la cei imunosupresați. [73]. Testele anti-VHC-core sunt în curs de dezvoltare și ar putea fi o variantă mai ieftină la PCR pentru confirmarea prezenței infecției.

Determinarea materialului genetic al VHC s-a făcut inițial calitativ, astăzi făcându-se și cantitativ prin mai multe metode disponibile. *Testarea ARN VHC* este obligatorie pentru demonstrarea prezenței infecției la pacienții cu anticorpi anti-VHC prezenți, întrucât acest test poate rămâne pozitiv zeci de ani după vindecare, uneori chiar toată viața. Testele calitative pentru determinarea ARN VHC au o sensibilitate de 96-100% și o specificitate de 99,5%. Inițial acestea aveau limita de detecție mai joasă decât testele cantitative, la fel ca și prețul, făcându-le astfel mai atractive. Testele moderne cantitative Cobas®, TaqMan® și Abbott RealTime™ VHC, bazate pe real time PCR, au limita de detecție foarte joasă, prețuri accesibile, sensibilitate și specificitate aproape 100% și sunt în acest moment cele mai utilizate.

Genotiparea VHC: identificarea exactă a genotipului și subtipului viral este deocamdată importantă pentru alegerea terapiei adecvate și a

duratei acesteia, având în vedere că diverse genotipuri și chiar subtipuri pot avea bariere de rezistență diferite față de medicamentele cu acțiune directă antivirală în uz. [74]. Între cele 7 genotipuri descrise, există diferențe de 33% la nivelul secvențelor ARN, în vreme ce cvasispeciile sunt definite ca având diferențe de maxim 10%. [9]. Odată cu apariția noilor medicamente cu acțiune pangenotipică, importanța genotipării va fi probabil mai mică.

Stabilirea diagnosticului de hepatită acută cu VHC

Când se suspectează o infecție acută cu VHC este necesară determinarea anticorpilor anti-VHC, dar și a ARN VHC. Se recomandă testarea ARN VHC cu teste cu limita de detecție foarte joasă, deoarece nivelurile ARN VHC în această fază sunt joase. Dacă ambele sunt negative, dar suspiciunea de infecție VHC este întemeiată, se va retesta pacientul peste 2-3 săptămâni. Identificarea ARN VHC la pacienți cu rezultate serologice negative pune cu mare probabilitate diagnosticul de hepatită acută. Atunci când pacienții au atât Ac anti-VHC pozitivi, cât și ARN VHC pozitiv, diferențierea între acut și cronic este greu de făcut și se poate baza doar pe rezultate anterioare ale acestor teste. IgM-VHC nu sunt utile, deoarece pot exista și la pacienții cu infecție cronică.

Stabilirea diagnosticului de hepatită cronică cu VHC

Diagnosticul de hepatită cronică cu VHC trebuie luat în considerare la toți pacienții cu semne de suferință hepatică cronică la care se pune în evidență prezența VHC prin testare ARN. Screening-ul se va face prin testare serologică cu teste de generația a III-a, care au o sensibilitate de peste 99%. Rezultate fals negative sunt rare, la pacienții imunosupresați sau la cei în dializă. La acești pacienți se poate efectua un test immunoblot, pentru a verifica prezența anticorpilor, sau direct ARN VHC, dacă suspiciunea de infecție VHC este întemeiată. Atunci când vechimea bolii este de peste 6 luni, iar prezența virusului este confirmată prin testare ARN VHC se poate vorbi despre diagnostic de certitudine de hepatită cronică cu VHC.

Aprecierea severității afectării hepatice în hepatita cronică cu VHC se face prin determinarea gradului de fibroză. Metodele neinvazive tind să înlocuiască în ultima vreme puncția biopsie hepatică, însă aceasta continuă să rămână standardul de aur în aprecierea fibrozei, inflamației și steatozei hepatice.

• *Puncția biopsie hepatică* cu evaluarea histologică a fragmentului prelevat are avantajul că, pe lângă evaluarea gradului fibrozei și inflamației, poate pune în evidență diverse aspecte histopatologice ce pot indica diverse afecțiuni care altfel ar putea fi omise (de exemplu, hepatite autoimune). Principalul scor utilizat în acest moment în țara noastră este scorul METAVIR, care clasifică fibroza în 5 stadii (de la 0 la 4).

- Stadiul 0 – Fără fibroză.
- Stadiul 1 – Fibroză portală.

- Stadiul 2 – Puține punți sau septuri.
- Stadiul 3 – Numeroase punți sau septuri.
- Stadiul 4 – Ciroză.

Alte scoruri sunt: Knodell, Ishak, Batts Ludwig. Toate aceste scoruri sunt semicantitative, lăsând loc subiectivității examinatorului, motiv pentru care concordanța între două examene nu este de 100%. Principala sursă de eroare pare să fie însă lungimea fragmentului hepatic prelevat. Pe lângă aceste neajunsuri, trebuie menționat că puncția hepatică este grevată și de faptul că, fiind o metodă invazivă, poate produce diverse complicații (durere, hemoragie, puncționarea altor organe, deces etc.).

• *Metodele neinvazive* pot fi împărțite, în principiu, în imagistice și biochimice.

Metodele *imagistice* au la bază măsurarea vitezei de propagare a unor unde prin țesutul hepatic, știind că fibroza duce la creșterea vitezei de propagare prin creșterea elasticității țesuturilor. Acestea cuprind:

- Elastografia tranzitorie (TE) – FibroScan.
- Elastografia ARFI (Siemens).
- Elst PQ (Philips).
- Shear-wave speed imaging (Supersonic).

Metodele *biochimice* sunt directe, indirecte sau combinate. Cele directe cuantifică proteine ale matricei celulare, măsurând astfel compușii direct implicați în fibroză (MP3). Metodele directe sunt scoruri care urmăresc alterarea funcției hepatice, hipersplenismul sau inflamația hepatică, folosind markeri serici ce reflectă indirect fibroza hepatică (FibroTest/ActiTest, Forns, APRI, FIB-4 etc.). Tehnicile combinate (SHASTA, Hepascore) folosesc ambele tipuri de markeri – direcți și indirecți.

Ghidul EASL din 2015 pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei [75] propune algoritmul din figura 4 pentru hepatita cronică cu VHC.

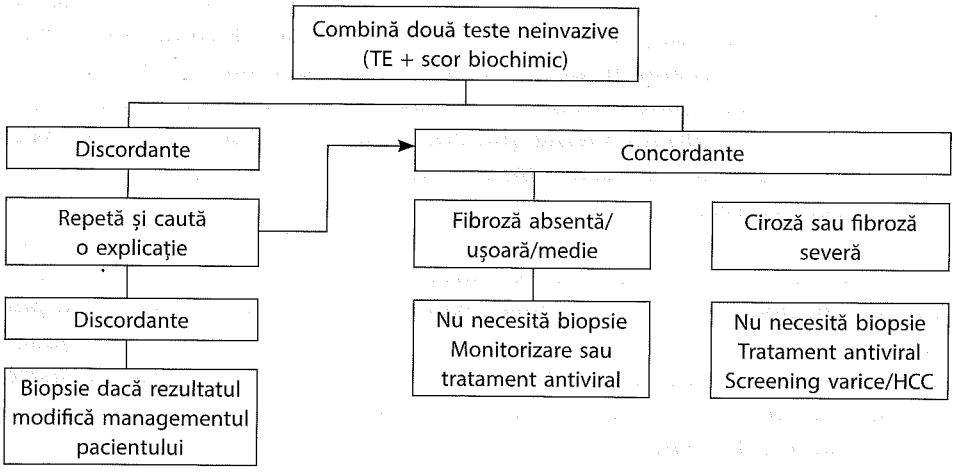

Fig. 4. Algoritm de evaluare a fibrozei prin tehnici neinvazive. [75]

Alte investigații:

- Hemoleucograma: în cirozele hepatice, un semn important este trombocitopenia secundară hipersplenismului.
- ALT, AST – au de obicei valori crescute, fiind markeri de inflamație, însă nu este o regulă în formele cronice.
- Albumina serică: scăderea acesteia poate semnifica insuficiența hepatică la pacienții cu boală avansată.
- Bilirubina totală: poate fi crescută pe seama creșterii în principal a bilirubinei directe în fazele acute ale bolii sau indicând decompensarea în fazele avansate.
- Probele de coagulare: IP, TQ, INR – modificate în fazele acute, în formele severe sau în decompensări, indicând insuficiența hepatică.
- Ecografia abdominală: poate da relații normale până la instalarea cirozei. Frecvent adenopatii vizibile în hilul hepatic.

Diagnostic diferențial. Având în vedere că infecția VHC este frecvent asimptomatică, vorbim în principiu despre diagnosticul diferențial cu boli care produc creșteri ale transaminazelor (principala modificare identificată inițial la majoritatea pacienților).

Distingem două tipuri de creșteri ale transaminazelor: creșteri importante (în hepatita acută cu VHC) și creșteri moderate sau ușoare (în hepatita cronică cu VHC).

Diagnosticul diferențial pentru *creșterile moderate sau ușoare ale transaminazelor* cuprinde: toxicitatea medicamentoasă – mai ales la acetaminofen, hepatitele acute virale cu VHA, VHB, VHB + VHD, VHE, Herpes simplex, virus varicelozosterian, Epstein-Barr, cytomegalovirus sau exacerbări ale unor hepatite cronice (mai ales VHB), hepatitele alcoolice, hepatitele autoimune, boala Wilson, hepatitele ischemice, sindromul Budd-Chiari, boala venoocluzivă a sinusoidelor, sindromul HELLP (hemoliză, transaminaze crescute, trombocite scăzute), steatoza din sarcină, infiltrarea malignă a ficatului (mai ales în neoplasmele de sân, plămân, limfoame, melanoame sau mieloame), hepatectomia parțială, intoxicația cu ciuperci, sepsis, șoc termic, creșteri ale transaminazelor (de obicei AST >ALT) de origine musculară – polimiozite, convulsii, exerciții fizice intense.

Diagnosticul diferențial pentru *creșterile importante ale transaminazelor* cuprinde: toxicitatea medicamentoasă, hepatitele cronice (VHB, VHB + VHD), hepatopatia alcoolică, hemocromatoza, steatohepatita nonalcoolică (NAFLD), hepatitele autoimune, boala Wilson, deficitul de alfa$_1$-antitripsină, hepatopatia de stază, infiltrarea malignă a ficatului (mai ales în neoplasmele de sân, plămân, limfoame, melanoame sau mieloame), miopatii diverse, distiroidii (hipo- sau hiper-), boala celiacă,

insuficiența adrenală, anorexia nervosa, macro-AST (creșteri moderate ale AST datorită prezenței de complexe AST-IgG).

Dintre manifestările clinice, cel mai adesea impune diagnostic diferențial icterul. Acesta trebuie făcut cu: icterele prehepatice (hemolitice), icterele hepatocelulare (alte cauze de afectare hepatică), icterele posthepatice (obstructive)

Tratament. *Istoric.* Infecția cu VHC beneficiază astăzi de tratament curativ, cu ajutorul căruia majoritatea pacienților ar putea fi vindecați. Primele dovezi cu privire la posibilitatea tratării infecției au apărut înainte de identificarea VHC, când s-a observat că interferonul α poate produce normalizarea transaminazelor și ameliorarea histologiei la unii pacienți. [76]. Odată cu apariția testelor pentru identificarea ARN VHC, a devenit posibilă evaluarea succesului terapiei prin demonstrarea răspunsului viral susținut (RVS), definit inițial ca absența ARN VHC la 24 de săptămâni după întreruperea terapiei antivirale. De atunci, ratele RVS au crescut de la 6% cu interferon (IFN) simplu, la 34% prin adăugarea ribavirinei (RBV), apoi la 50-55% prin utilizarea Peg-IFN în combinație cu RBV și până la aproape 100% astăzi, prin utilizarea medicamentelor cu acțiune directă antivirală. [Fig. 5]

Primul pas important în introducerea noii generații de medicație cu acțiune directă antivirală (DAA) a fost făcut în 2011, odată cu introducerea Boceprevir și Telaprevir în practica curentă. Aceste medicamente au crescut rata de succes de la sub 50% în cazul genotipului 1, la 75%. [77,78]. Aceste substanțe necesitau administrarea în combinație cu Peg-IFN și RBV, deoarece administrarea lor individuală ducea la apariția rapidă a rezistenței. Un alt dezavantaj a fost faptul că erau grevate de reacții adverse frecvente și severe, care se adăugau reacțiilor adverse deja cunoscute ale terapiei cu interferon și Ribavirină.

În 2014 au fost aprobate pentru uz noi molecule: Simeprevir și Sofosbuvir. Simeprevir a adus creșterea ratelor RVS și posibilitatea de a scurta durata terapiei la 24 de săptămâni la majoritatea pacienților. [79]. Un alt element important este faptul că Simeprevir are semnificativ mai puține reacții adverse comparativ cu Telaprevir și Boceprevir. Sofosbuvir este primul inhibitor de polimerază aprobat de FDA, în 2013, și de EMA, în 2014. Sofosbuvir are bariera de rezistență foarte înaltă, comparativ cu restul medicamentelor existente până la acel moment pe piață. Combinația Sofosbuvir + Simeprevir a dus ratele de RVS la 92%. [80]. Combinațiile de Sofosbuvir + Daclatasvir sau Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni) au trecut rata RVS peste 95%. [81,82,83]. Aceste medicamente au dovedit aceleași rate de succes și în cazul pacienților cu eșec la tripla terapie cu interferon, Ribavirină și inhibitor de protează. Primul regim care include molecule cu acțiune împotriva a trei ținte (NS3, NS5A, NS5B)

este aprobat, în 2014, de FDA și, în 2015, de EMA: Ombitasvir + Paritaprevir (boostat cu Ritonavir) + Dasabuvir. În 2016, este aprobat Zepatier (MSD), care conține Elbasvir + Grazoprevir și combinația de Sofosbuvir + Velpatasvir. În 2017 este aprobată combinația Glecaprevir + Pibrentasvir, un alt regim pangenotipic și este introdus Voxilaprevir alături de Sofosbuvir + Velpatasvir în încercarea de a reduce durata terapiei la 8 săptămâni. Întrucât, teoretic, toți pacienții ar putea fi tratați numai cu medicație cu acțiune directă antivirală, EASL a lansat ultimul ghid de management al infecției cu VHC fără a mai include regimurile cu IFN și fără Ribavirină. [74]

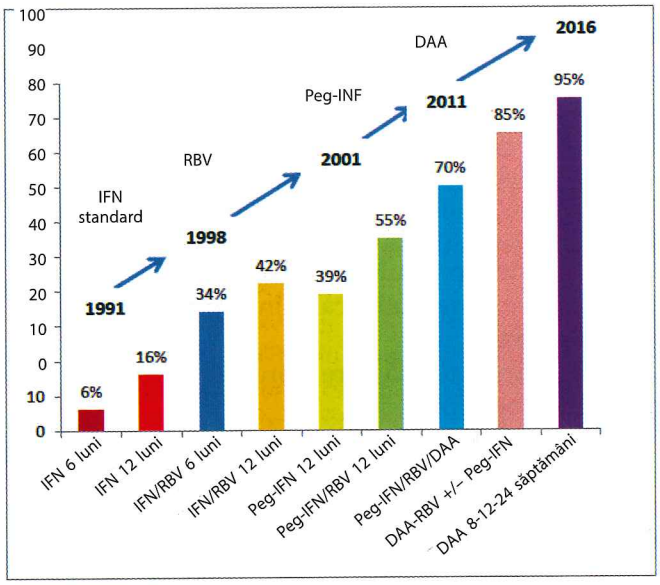

Fig. 5. Evoluția terapiei și ratelor RVS în infecția cu VHC.

Tratament etiologic

Evaluarea preterapeutică trebuie să stabilească relația cauzală dintre infecția VHC și afectarea hepatică. În acest scop, se vor identifica și alte eventuale comorbidități care pot contribui la afectarea hepatică. Este necesară evaluarea severității afectării hepatice. Identificarea pacienților cu ciroză și fibroză severă este importantă, deoarece regimurile terapeutice în aceste stadii de boală sunt diferite, iar supravegherea acestor pacienți este de asemenea particulară. Evaluarea fibrozei poate fi făcută prin metode neinvazive, biopsia hepatică fiind rezervată cazurilor incerte, precum și celor în care sunt suspectate și alte comorbidități care necesită evaluare histologică pentru un management corect. Funcția renală și cea cardiacă trebuie evaluate preterapeutic, iar, în cazul tratamentelor care conțin interferon, funcția tiroidiană trebuie, de asemenea, testată.

Determinarea ARN VHC (sau în cazul în care aceasta nu este disponibilă – a Ac VHC-core) trebuie făcută anterior terapiei pentru a demonstra prezența virusului, iar în cazul terapiei cu interferon este, de asemenea, necesară pentru monitorizarea răspunsului virusologic (acesta fiind un tratament ghidat de răspunsul viral). Pentru alegerea corectă a antiviralelor cu acțiune directă antivirală și a duratei tratamentului este necesară determinarea genotipului și subtipului viral (în cazul genotipului 1). Testarea rezistenței la antivirale cu acțiune directă nu este în acest moment recomandată de rutină, ea fiind totuși utilă în cazul pacienților nonresponderi la acest tip de medicație pentru alegerea unui regim alternativ eficient.

Indicația de tratament. Toți pacienții cu infecție dovedită cu VHC au indicație de tratament. Tratamentul trebuie instituit cu prioritate la pacienții cu stadii avansate de fibroză (F4, inclusiv ciroza decompensată, sau F3 sau F2). De asemenea, conform ghidului EASL [74] (European Association for the Study of the Liver) au prioritate la tratament:

- Pacienții cu manifestări extrahepatice semnificative clinic.
- Pacienții cu recurențe VHC după transplant.
- Pacienții cu risc de evoluție accelerată a bolii, datorită anumitor comorbidități (recipienți de celule stem, diabetici).
- Pacienții de sex masculin care întrețin relații sexuale la risc cu parteneri de același sex.
- Femeile de vârstă fertilă care doresc o sarcină.
- Pacienții hemodializați.
- Persoanele instituționalizate (mai ales în închisori).
- Consumatorii de droguri intravenoase.

Pacienții cu indicație de transplant cu un scor MELD de peste 18-20 vor beneficia de tratament post-transplant, cei cu scor sub 18-20, la care perioada de așteptare se poate prelungi peste 6 luni, vor beneficia de tratament anterior transplantului.

Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu speranță de viață limitată, datorită unor comorbidități extrahepatice. [74]

Scopul terapiei antivirale este de a vindeca infecția cu VHC pentru a preveni apariția complicațiilor acesteia: necro-inflamația, fibroza hepatică, ciroza, decompensarea cirozei, hepatocarcinomul, manifestările extrahepatice severe.

Rezultatul favorabil al terapiei este definit de ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni (Răspuns Viral Susținut la 12 săptămâni post-terapie/RVS 12). Concordanța RVS 12 cu RVS 24 este de peste 99%. Pacienții la care ARN VHC nu devine nedetectabil pe parcursul terapiei sunt denumiți nonresponderi. Când viremia redevine detectabilă după ce inițial devenise nedetectabilă, fenomenul poartă numele de recădere.

Medicamente disponibile. Conform ultimului ghid EASL [74], pacienții ar trebui tratați numai cu medicamente cu acțiune directă, în diverse combinații, fără interferon și fără Ribavirină. Întrucât, la mo-

mentul elaborării acestui capitol, în țara noastră protocoalele terapeutice permit în continuare tratarea pacienților cu interferon pegylat (în asociere cu Ribavirină), vom descrie în cele ce urmează și acest tip de medicație. [Tabelul I}

TABELUL I Medicația disponibilă pentru tratamentul hepatitei cu VHC în 2017

Medicament	Administrare
Interferon tip I	Injectabil subcutanat
Interferon pegylat alfa-2a (Pegasys)	180 µg/săptămână
Interferon pegylat alfa-2b (PegIntron)	1,5 µg/kg/săptămână
Interferon alfa-2a (Roferon)	3-4,5 mil. UI × 3/săptămână
Interferon alfa-2b (Intron A)	3 mil. UI × 3/săptămână
Interferon standard (Infergen)	9 µg × 3/ săptămână
Ribavirină (RBV)	**Oral** 600-1400 mg/zi, în funcție de preparat
Inhibitori de protează (NS3/4A)	Oral
Boceprevir (nu se mai utilizează)	800 mg la 7-9 ore
Telaprevir (nu se mai utilizează)	750 mg la 7-9 ore
Simeprevir	150 mg/zi, 100 mg/zi în Japonia
Paritaprevir (combinat cu Ritonavir și Ombitasvir ca Viekirax)	75 mg la 12 ore
Asunaprevir (disponibil doar în Japonia)	100 mg la 12 ore
Grazoprevir (combinat cu Elbasvir ca Zepatier)	100 mg/zi
Glecaprevir (combinat cu Pibrentasvir ca Mavyret)	300 mg/zi
Voxilaprevir	100 mg/zi
Inhibitori de polimerază (NS5B)	Oral
Sofosbuvir (analog nucleotidic)	400 mg/zi
Dasabuvir (analog nonnucleozidic)	250 mg la 12 ore
Inhibitori de NS5A	Oral
Ledipasvir (combinat cu Sofosbuvir ca Harvoni)	90 mg/zi
Ombitasvir	25 mg/zi
Elbasvir	50 mg/zi
Velpatasvir	100 mg/zi
Pibrentasvir	120 mg/zi

Tratamentul cu Interferon pegylat și Ribavirină. Regimurile de tratament care conțin interferon și Ribavirină sunt grevate de numeroase reacții adverse, uneori chiar severe, potențial amenințătoare de viață. Răspunsul la aceste regimuri este, de asemenea, nesatisfăcător comparativ cu medicamentele cu acțiune directă antivirală. Acestea sunt principalele motive pentru care principalele asociații de hepatologie (Europeană, Americană și Internațională) nu au mai inclus în ultimele lor ghiduri această terapie. În țara noastră, genotipul cel mai frecvent întâlnit este *1, subtipul b,* iar RVS 24 la Interferon + Ribavirină. Pentru acest genotip se obține la aproximativ 50% dintre pacienții tratați. În general, în lume, acolo unde s-a păstrat interferonul în arsenalul terapiei anti-VHC, acesta a fost păstrat pentru *genotipurile 2 sau 3.*

Tratamentul cu medicamente cu acțiune directă antivirală al pacienților naivi sau ne-experimentați la tratamentul cu medicamente cu acțiune directă – ***pacienți noncirotici.*** Deși medicația pangenotipică este deja disponibilă, deoarece sunt încă de actualitate și regimurile care nu sunt pangenotipice, genotiparea este importantă în regiuni în care pot coexista diverse genotipuri virale.

Tratamentul VHC genotip 1

În Mai 2018 sunt disponibile 5 regimuri de tratament pentru pacienții cu genotip 1. [Tabelul II].

Următoarele combinații pot fi folosite (pentru doze și durata terapiei consultați tabelele I și II):

- Sofosbuvir + Ledipasvir.
- Sofosbuvir + Velpatasvir.
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir.
- Grazoprevir + Elbasvir.
- Glecaprevir + Pibrentasvir.

Toate combinațiile de mai sus sunt disponibile pentru genotipul 1b. Pentru genotipul 1a nu se recomandă utilizarea Obitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir, iar în cazul pacienților cu genotip 1a experimentați la medicația cu acțiune directă antivirală nu se recomandă Sofosbuvir + Ledipasvir. Pentru genotipul 1a, combinația Grazoprevir + Elbasvir va fi folosită doar dacă ARN VHC este sub 800 000 UI/ml la start.

Tratamentul VHC genotip 2

Pentru genotipul 2 sunt disponibile doar două linii principale de tratament fără interferon:

- Sofosbuvir + Velpatasvir.
- Glecaprevir + Pibrentasvir.

Acolo unde nu sunt disponibile regimurile de tratament cu medicamente cu acțiune directă antivirală, interferonul rămâne o opțiune în cazul acestor pacienți, având în vedere ratele relativ înalte (în jur de 80%) de RVS la pacienții cu acest genotip tratați cu Interferon pegylat + Ribavirină. Regimul Sofosbuvir + Ribavirină a demonstrat rezultate suboptimale.

Tratamentul VHC genotip 3

Pentru genotipul 3 sunt eficiente aceleași două regimuri de tratament fără interferon ca și pentru genotipul 2:

- Sofosbuvir + Velpatasvir.
- Glecaprevir + Pibrentasvir.

Acolo unde aceste combinații nu sunt disponibile, rămân valabile combinațiile utilizate anterior: Interferon pegylat + Ribavirină (± Sofosbuvir) și Sofosbuvir + Ribavirină, dar cu rezultate inferioare regimurilor menționate și grevate de efecte adverse notabile.

Tratamentul VHC genotip 4

Sunt disponibile 4 regimuri de tratament antiviral fără interferon pentru genotipul 4:

- Sofosbuvir + Ledipasvir.
- Sofosbuvir + Velpatasvir.
- Grazoprevir + Elbasvir.
- Glecaprevir + Pibrentasvir.

Tratamentul VHC genotip 5 sau 6

Există 3 regimuri de tratament antiviral recomandate de EASL în ultimul ghid [74]:

- Sofosbuvir + Ledipasvir.
- Sofosbuvir + Velpatasvir.
- Glecaprevir + Pibrentasvir.

Acolo unde aceste regimuri sunt inaccesibile, combinațiile de Interferon pegylat + Ribavirină ± Sofosbuvir rămân o opțiune la pacienții care au șanse de răspuns la acest tratament și au indicație de tratament.

*Tratamentul cu medicamente cu acțiune directă antivirală al pacienților naivi sau ne-experimentați la tratamentul cu medicamente cu acțiune directă – **pacienți cu ciroză compensată** (Clasa Child A).* Pacienții cu ciroză hepatică compensată beneficiază în mare de aceleași regimuri terapeutice ca și pacienții fără ciroză [vezi Tabelele I și II], cu unele modificări:

Pentru *genotipul 1:*

- În cazul genotipului 1a, terapia cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir nu se mai recomandă.
- În cazul genotipului 1b, durata tratamentului cu Sofosbuvir + Ledipasvir și cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir este de 12 săptămâni (nu 8-12).

Pentru *genotipul 3:* nu se mai recomandă Sofosbuvir + Velpatasvir și Sofosbuvir + Ledipasvir. Se vor folosi Glecaprevir + Pibrentasvir sau Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir.

Pentru *genotipurile 2, 4, 5 și 6:* regimurile sunt similare cu cele recomandate la pacienții noncirotici.

*Tratamentul cu medicamente cu acțiune directă antivirală al pacienților naivi sau ne-experimentați la tratamentul cu medicamente cu acțiune directă – **pacienți cu ciroză decompensată** (Clasa Child B sau C) și **pacienți cu hepatocarcinom.*** La pacienții cu ciroză decompensată, administrarea interferonului este contraindicată absolut. Regimurile bazate pe interferon se foloseau post-transplant, însă cu prețul unor reacții adverse importante. Având în vedere profilul de siguranță al medicamentelor cu acțiune directă antivirală, utilizarea lor la acești pacienți este astăzi permisă. Nu toate regimurile în uz sunt însă considerate sigure la acești pacienți.

• *Pacienți cu ciroză decompensată, fără CHC, cu indicație de transplant.* Nu s-a ajuns deocamdată la un consens cu privire la momentul optim al administrării terapiei antivirale – înainte sau după transplant, având în vedere că, la unii pacienți, administrarea terapiei antivirale anterior transplantului ar putea duce la întârzierea transplantului prin scăderea scorului MELD (Model For End-Stage Liver Disease – criteriu esențial pentru ordinea accesului la transplant). EASL face următoarele recomandări cu privire la terapia antivirală a acestor pacienți [74]:

- Se poate iniția tratamentul antiviral anterior transplantului la pacienții cu scor MELD <18-20, cât mai repede posibil, pentru a se finaliza tratamentul anterior transplantului.
- Nu se vor folosi regimuri ce conțin inhibitori de protează (NS3/4A).
- La pacienții cu scor MELD <18-20 se poate folosi unul dintre următoarele regimuri: Sofosbuvir + Ledipasvir sau Sofosbuvir + Velpatasvir plus Ribavirină. Pentru *genotipurile 2* și *3* nu este valabil regimul Sofosbuvir + Ledipasvir, iar durata tratamentului cu Sofosbuvir + Velpatasvir este de 12 săptămâni. La pacienții cu intoleranță sau contraindicații pentru administrarea Ribavirinei, durata tratamentului trebuie prelungită la 24 de săptămâni.
- La pacienții cu scor MELD ≥8-20, tratamentul antiviral va fi amânat până după efectuarea transplantului. Se recomandă tratamentul acestui grup de pacienți anterior transplantului în cazul în care durata de așteptare până la transplant depășește 6 luni.

• *Pacienți cu CHC fără ciroză sau cu ciroză compensată, cu indicație de transplant hepatic.* Acești pacienți pot fi tratați pentru infecția VHC anterior transplantului, întrucât acest lucru nu va întârzia efectuarea transplantului și va preveni recurența post-transplant, îmbunătățind și prognosticul post-transplant. [74]

Regimurile de tratament ale acestor pacienți sunt aceleași cu cele folosite la pacienții fără CHC, cu ciroză compensată sau fără ciroză. [Tabelul II]

• *Recurența infecției VHC post-transplant.* Recurența infecției VHC post-transplant este universală la pacienții la care ARN VHC este detectabil pre-transplant. Toți pacienții cu recurență a infecției VHC post-transplant trebuie tratați cât mai curând posibil (de obicei, la 3 luni post-transplant, când pacientul este stabilizat), întrucât infecția VHC la recipienți de transplant îmbracă o formă mai accelerată, ajungând ca, la 5 ani de la transplant, o treime dintre aceștia să dezvolte ciroză hepatică. Regimurile de tratament sunt alese în funcție de genotipul viral, gradul

fibrozei și eventualele tratamente preexistente. Particularitatea la acești pacienți este că au medicație concomitentă imunosupresoare. Dozele de imunosupresoare nu trebuie modificate (cu excepția Everolimusului, la care modificarea este încă în discuție), dar concentrațiile acestora trebuie monitorizate. [74]

• *Pacienți cu ciroză decompensată fără indicație de transplant.* Scopul terapiei la acești pacienți este îmbunătățirea funcției hepatice și a supraviețuirii. Mai multe studii au demonstrat că reușita tratamentului exprimată prin clearance-ul viral are un efect pozitiv pe funcția hepatică, cu ameliorarea valorilor albuminei, bilirubinei și a funcției de coagulare. Efectele sunt mai bine exprimate la pacienții cu ciroză clasa Child B, decât la cei cu ciroză clasa Child C. [74]

• *Pacienți cu CHC fără indicație de transplant.* Un subiect controversat în ultimii ani, tratamentul pacienților cu CHC post-ablație sau rezecție, cu medicație cu acțiune directă antivirală, nu este încă epuizat complet. Tratamentele bazate pe interferon au demonstrat îmbunătățirea rezultatelor după ablația sau rezecția CHC, însă pentru DAA studiile nu sunt încă suficiente, mai mult, au fost publicate în Journal of Hepatology în 2016 două studii retrospective ce au susținut creșterea incidenței recurențelor după tratament. [84,85]. Datorită caracterului retrospectiv al acestor studii și numărului mic de pacienți incluși, autorii studiilor recomandă ca rezultatele să fie privite doar ca un avertisment și să reprezinte un punct de pornire pentru cercetări ulterioare în acest sens.

Tratamentul cu medicamente cu acțiune directă antivirală al unor ***categorii speciale de pacienți:***

• *Coinfecția cu VHB.* Tratamentul acestor pacienți este identic cu cel al pacienților monoinfectați. Virusul B este cel mai adesea supresat în prezența coinfecției VHC. Clearance-ul VHC poate produce în unele situații reactivarea VHB, motiv pentru care unii autori recomandă tratamentul concomitent al infecției VHB la pacienții cu AgHBs pozitiv sau ADN VHB pozitiv la cei cu AgHBs negativ, dar anti-HBc pozitivi. [74]. Monitorizarea continuă și frecventă a transaminazelor este recomandată la toți pacienții care au semne de contact cu VHB, indiferent de stadiul acesteia.

• *Coinfecția cu HIV.* Tratamentul acestor pacienți este identic cu cel al pacienților monoinfectați. Poate fi necesară schimbarea terapiei pentru HIV, în funcție de medicația anti-VHC aleasă, datorită frecventelor interacțiuni între aceste terapii.

• *Complicațiile mediate de prezența complexelor imune.* Pacienții cu crioglobulinemie mixtă și afectare renală prin complexe imune în complexul hepatitei C trebuie tratați cu DAA, deoarece sunt studii care arată că există o ameliorare netă a manifestărilor acestor boli după RVS. [86,87]

TABELUL II Regimurile de tratament recomandate pentru pacienții cu infecție cronică cu virus C naivi sau pretratați (cu interferon, Ribavirină sau Sofosbuvir), cu ciroză hepatică compensată sau fără ciroză [74]

Genotip	Naiv/ Experimentat	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Glecaprevir/ Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Grazoprevir/ Elbasvir	Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir/ Dasabuvir
1a	Naiv	12 săpt.	8 săpt. (12 la cirotici)	NU	8-12 săpt. (12 la cirotici)	12 săpt. dacă ARN VHC sub 800 000 UI/ml	NU
	Experimentat		8 săpt. (12 la cirotici)	NU	NU	12 săpt. dacă ARN VHC sub 800 000 UI/ml	
1b	Naiv	12 săpt.	8 săpt. (12 la cirotici)	NU	8-12 săpt. (12 la cirotici)	12 săpt.	8 săpt. (F0-F2) 12 săpt. F3 12 săpt. F4
	Experimentat		8 săpt. (12 la cirotici)	NU	12 săpt.	12 săpt	12 săpt
2	Ambele	12 săpt.	8 săpt. (12 la cirotici)	NU	NU	NU	NU
3	Naiv	12 săpt. (NU la cirotici)	8 săpt. (12 la cirotici)	12 săpt., doar la cirotici	NU	NU	NU
	Experimentat	12 săpt. (NU la cirotici)	12 săpt. (16 la cirotici)	12 săpt., doar la cirotici	NU	NU	
4	Naiv	12 săpt.	8 săpt. (12 la cirotici)	NU	12 săpt.	12 săpt. dacă ARN VHC sub 800 000 UI/ml	
	Experimentat		8 săpt. (12 la cirotici)	NU	NU	NU	
5 sau 6	Naiv	12 săpt.	8 săpt. (12 la cirotici)	NU	12 săpt.	NU	NU
	Experimentat		8 săpt. (12 la cirotici)	NU	NU	NU	

• *Limfoamele non-Hodgkin cu celulă B.* Există unele prezentări [88,89] care arată regresia acestor limfoame în cazul unor pacienți tratați cu regimuri antivirale fără interferon, însă, din experiența personală, terapia hematologică trebuie asociată uneori pentru a obține un răspuns favorabil. [58]

• *Pacienți cu insuficiență renală, inclusiv hemodializați.* Pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥30 ml/1,73 m^2) trebuie tratați ca și cei cu funcție renală normală, nefiind necesară modificarea dozelor. Pentru pacienții cu funcție renală sever afectată (RFG <30 ml/min/1,73 m^2), tratamentul ar trebui condus în centre specializate de către o echipă multidisciplinară. [74]. Sofosbuvir trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu s-a stabilit încă doza optimă pentru aceștia. [74]. Genotipurile 1 și 4 pot fi tratate cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir sau Grazoprevir + Elbasvir, iar dozele se stabilesc în funcție de subtip (pentru *genotipul 1*) și gradul afectării hepatice. Pentru toate genotipurile și indiferent de gradul afectării hepatice se poate utiliza un regim bazat pe Glecaprevir + Pibrentasvir de 8-12 săptămâni. Utilizarea Ribavirinei la pacienții cu afectare hepatică severă și afectare renală este problematică, datorită riscului de producere a unei anemii severe.

La pacienții aflați în dializă și care sunt în așteptarea unui transplant renal, momentul optim al tratamentului (înainte sau după) este greu de precizat și trebuie apreciat de la caz la caz. O problemă importantă la pacienții dializați este asigurarea concentrațiilor optime de medicație care necesită o anumită sincronizare a administrării medicației cu programul de dializă al pacientului.

• *Recipienți de transplant de organe solide.* Pacienții cu infecție VHC recipienți de transplant de organe solide (rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau intestin subțire) trebuie tratați cu DAA dacă speranța de supraviețuire este de peste un an. [74]. Conform ghidului EASL, tratamentul pentru genotipurile 1, 4, 5 și 6 se poate face cu Sofosbuvir + Ledipasvir. Regimurile Sofosbuvir + Velpatasvir și Glecaprevir + Pibrentasvir pot fi folosite la toți pacienții, indiferent de genotip.

• *Pacienți cu hemoglobinopatii.* Indicațiile de tratament la pacienții cu hemoglobinopatii sunt similare cu cele pentru populația generală. Când este necesară utilizarea Ribavirinei se impune monitorizarea mai frecventă a nivelurilor hemoglobinei și, dacă este necesar, tratament substitutiv cu sânge integral sau masă eritrocitară.

• *Pacienți cu tulburări de coagulare.* Indicațiile de tratament la acești pacienți sunt similare cu cele pentru populația generală.

• *Pacienți consumatori de droguri intravenos.* Acești pacienți trebuie tratați periodic pentru infecția cu VHC. Se impune întroducerea acestora în programe de tip „harm reduction". Acești pacienți trebuie tratați cu medicație cu acțiune antivirală directă la fel ca și populația generală, însă

managementul lor trebuie să includă și consiliere psihologică, precum și o monitorizare mai atentă post-RVS, dat fiind riscul ridicat de reinfecție.

Monitorizarea terapiei antivirale cu DAA:

• *Monitorizarea eficienței terapiei antivirale.* Monitorizarea eficienței terapiei antivirale cu DAA se face prin determinarea ARN VHC la diferite momente, pe parcursul și după terminarea tratamentului. Varianta cea mai completă ar fi efectuarea viremiei la începutul terapiei, la 2-4 săptămâni de la începutul tratamentului (pentru evaluarea aderenței), la finalul și la 12-24 de săptămâni după finalizarea curei.

• *Monitorizarea terapiei din punct de vedere al reacțiilor adverse.* În general, terapia cu DAA este bine tolerată, reacțiile adverse fiind ușoare și destul de rar întâlnite.

- Sofosbuvir + Ledipasvir și Sofosbuvir + Velpatasvir. Sub 1% dintre pacienții tratați cu acest regim au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Oboseala și cefaleea au fost principalele reacții adverse descrise în studii clinice. Funcția renală trebuie monitorizată permanent la pacienții care primesc tratamente cu Sofosbuvir.
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir. Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite la pacienții tratați cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir au fost pruritul, oboseala, grețurile, astenia și insomnia. Au fost observate creșteri tranzitorii ale ALT și ale bilirubinei, care însă nu au pus probleme deosebite și s-au rezolvat fără să necesite o intervenție. Sub 2% dintre pacienții tratați cu acest regim au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse.
- Grazoprevir + Elbasvir. Sub 0,3% dintre pacienții tratați cu acest regim au întrerupt terapia din cauza reacțiilor adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent declarate în studiile clinice au fost cefaleea, astenia și grețurile, însă și în brațul comparativ placebo frecvența lor a fost aceeași. [74]
- Sofosbuvir + Simeprevir. Cele mai frecvente reacții adverse înregistrate au fost cefaleea, grețurile, oboseala, insomniile și pruritul. Simeprevir mai poate determina și erupții cutanate și fotosensibilitate. Simeprevir nu a fost evaluat pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență renală sau dializați.
- Glecaprevir + Pibrentasvir. Sub 0,5% dintre pacienți au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse. Cefaleea și astenia au fost cele mai frecvente reacții adverse.
- Ribavirina. Regimurile care conțin ribavirină pot determina anemie ușoară sau moderată. Sunt notabile și efectele teratogene ale Ribavirinei. Alte reacții adverse sunt mai puțin notabile și în general tolerabile.

• *Monitorizarea interacțiunilor medicametoase ale DAA.* Având în vedere că există numeroase potențiale interacțiuni medicamentoase, anamneza cu privire la medicația concomitentă trebuie să fie foarte riguros făcută și să includă toate medicamentele utilizate de pacient, inclusiv pe cele naturiste sau suplimentele nutritive de orice fel. Dacă există interacțiuni, medicamentele incriminate se vor întrerupe pe perioada tratamentului cu DAA (dacă este posibil) sau se vor înlocui cu altele care să nu interacționeze cu medicația antivirală.

• *Monitorizarea post-tratament a pacienților la care se obține RVS.* La pacienții noncirotici se poate retesta ARN VHC la 48 de săptămâni după oprirea terapiei, iar, dacă rezultatul este negativ, pacientul se consideră vindecat și nu mai trebuie monitorizat din acest punct de vedere. Pacienții trebuie informați cu privire la faptul că se pot reinfecta și că, având în vedere că anticorpii anti-VHC vor rămâne pozitivi probabil pe toată durata vieții, singura metodă de a pune în evidență o eventuală reinfecție este determinarea ARN VHC.

La pacienții cirotici se va efectua la 6 luni monitorizarea pentru CHC și, periodic, se va efectua endoscopie digestivă superioară pentru monitorizarea varicelor esofagiene. Riscul dezvoltării CHC, deși semnificativ scăzut la pacienții care obțin RVS comparativ cu cei care nu răspund la tratament, se menține totuși ridicat comparativ cu populația generală.

Re-tratamentul pacienților cu eșec terapeutic:

• *Pacienții cu eșec la terapia cu Peg-IFN + Ribavirină* vor fi tratați ca și pacienții naivi.

• *Pacienții cu eșec la terapie cu Peg-IFN + Ribavirină + inhibitor de protează (Boceprevir/Telaprevir/Simeprevir)* vor fi tratați cu un regim care să conțină inhibitori NS5B și NS5A.

• *Pacienții cu eșec la DAA:* Sofosbuvirul are o barieră de rezistență înaltă. Variante semnificative clinic de virus C rezistent la Sofosbuvir au fost descrise rar, iar acestea dispar rapid după oprirea tratamentului. Este indicat ca regimurile terapeutice pentru re-tratamentul acestor pacienți să includă Sofosbuvir. [74,90]

Rezistența apărută la inhibitorii de protează NS3A și NS5A este diferită – virusurile rezistente la inhibitorii NS3A dispar în câteva luni până la 2 ani de la oprirea tratamentului, în vreme ce tulpinile devenite rezistente la inhibitorii NS5A persistă mult mai mult, dacă nu toată viața. [90,91]. Re-tratamentul se va face cu un medicament cu barieră de rezistență înaltă (Sofosbuvir) plus 1-3 alte medicamente, eventual plus Ribavirină și pentru o perioadă de 24 de săptămâni la pacienții cu fibroză avansată. Testarea mutațiilor de rezistență ar putea fi utilă pentru selectarea medicației potrivite. O altă variantă pentru re-tratament este folosirea regimului Glecaprevir + Pibrentasvir sau Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir. [74]

Tratamentul hepatitei acute cu VHC

Tratamentul pacienților la care infecția este descoperită în faza acută nu este încă suficient standardizat. Înainte de era medicației cu acțiune directă antivirală, tratamentul cu Interferon pegylat în faza acută a bolii realiza eradicarea infecției la un număr considerabil mai mare de pacienți comparativ cu tratamentul în faza cronică. Sunt câteva studii efectuate pe tratamentul cu DAA în hepatita acută cu VHC, însă numărul mic de pacienți și rezultatele discordante au condus la imposibilitatea de a stabili deocamdată momentul optim pentru inițierea terapiei, dar și durata acesteia. Ratele de succes la acești pacienți ar putea fi similare cu cele din tratamentul pacienților cronici, dar cu o durată mai scurtă a terapiei.

Momentan nu există recomandări cu privire la profilaxia post-expunere la VHC.

Tratament patogenic și simptomatic

Nu este cazul. Nu sunt dovedite a fi utile medicamentele existente pe piață care își arogă rolul de „hepatoprotectoare" și nici suplimentele nutritive de orice natură (nu există studii clinice relevante).

Tratament igieno-dietetic

Consumul de alcool nu este recomandat pe toată durata evoluției bolii. Alimentația are un rol minor în evoluția bolii și se adaptează la toleranța digestivă a pacientului. Este recomandat un regim alimentar normal, echilibrat.

Prevenție. Sub 1% dintre persoanele expuse la VHC prin înțepătură cu un ac contaminat dezvoltă infecția acută cu VHC. [91]. Procedura de monitorizare după un astfel de accident trebuie să includă:

- Testarea ARN VHC la pacientul sursă – dacă este nedetectabil, nu se pune problema transmiterii.
- Testarea persoanei înțepate imediat: ARN VHC, Ac anti-VHC și ALT.
- Nu este necesară profilaxia medicamentoasă post-expunere.
- Se retestează ARN VHC la 2-4 săptămâni după expunere, iar dacă este negativ, la 6-8 săptămâni se repetă.
- La 12 și 24 de săptămâni se testează Ac anti-VHC și ALT, iar dacă rezultatele sunt pozitive se determină ARN VHC. [9]

Riscul de transmitere pe cale sexuală în cuplurile monogame a fost recent estimat a fi de 1 la 190 000 de contacte sexuale. [92]. Din acest motiv, ghidul EASL nu recomandă în mod expres utilizarea prezervativelor la aceste cupluri. Situația este cu totul alta la persoanele HIV pozitive homosexuale, unde riscul transmiterii este mai mare, iar, în aceste situații, utilizarea prezervativului ar fi recomandată.

Transmiterea verticală este de 1-6%. În general, având în vedere prevalența destul de mică, în multe dintre țările europene nu este recomandat screening-ul prenatal pentru VHC, cu excepția pacientelor

HIV pozitive, unde riscul ar fi mai mare. [9]. În România este o practică testarea prenatală de rutină a femeilor însărcinate pentru Ac anti-VHC. Nașterea prin operație cezariană nu a fost dovedită a reduce transmiterea, deci nu este o recomandare fermă în favoarea acestui tip de naștere. [9]. Nu sunt suficiente date care să recomande utilizarea medicației DAA în ultimul trimestru de sarcină. Toate femeile de vârstă fertilă care planifică o sarcină ar trebui tratate anterior sarcinii. Alăptatul este permis dacă mama este infectată doar cu VHC, nu și cu HIV și dacă nu utilizează droguri intravenoase. [74]. Laptele uman inactivează virusul prin dizolvarea capsulei lipidice, dar nu distruge ARN-ul viral. [93]

La persoanele care utilizează droguri intravenoase, programele de înlocuire a seringilor și acelor utilizate, precum și campaniile de informare organizate sunt esențiale pentru reducerea transmiterii infecției VHC.

Nu există vaccin eficient anti-VHC. Având în vedere tratamentele de ultimă generație, extrem de eficiente, cercetările pentru obținerea unui astfel de vaccin au fost relativ abandonate. [9]

Perspective:

Compuși ce interferă cu aderarea virusului și pătrunderea în celulă. CD81 tetraspanina, claudina-1, ocludina, SR-B1, receptorul LDL sunt receptorii de pe suprafața celulară la care virusul aderă prin proteinele structurale E1 și E2. Inhibitorii pătrunderii virusului în celulă s-ar putea adăuga arsenalului terapeutic anti-VHC, mai ales pentru prevenirea reinfecției pe grefă post-transplant. Teoretic, blocarea pătrunderii s-ar putea realiza fie prin blocarea componentelor virale (proteinele structurale), fie prin blocarea receptorilor celulari. Deocamdată există doar studii cu anticorpi mono- sau policlonali anti-VHC, care însă nu și-au dovedit eficiența. [9]

Componente ale celulei gazdă ca ținte pentru tratamente noi:

- *Ciclofilina* favorizează multiplicarea VHC prin mecanisme încă incomplet elucidate. Alisporivir (Debio-025) este un inhibitor al ciclofilinei, care a dovedit eficiență în studiile clinice efectuate în combinație cu interferon, însă dezvoltarea acestui medicament a fost întreruptă datorită apariției unui număr redus de pancreatite cu evoluție severă. [9]
- *Micro-ARN-122 (miRNA-122)* este un micro-ARN specific celulei hepatice, esențial pentru multiplicarea VHC. Miravirsen este o oligonucleotidă antisens care blochează legarea miRNA-122 la genomul VHC, inhibând procesul de replicare a virusului. Rezultatele obținute prin această abordare sunt promițătoare. [94]

Noi medicamente cu acțiune directă antivirală:

- *Grazoprevir + Elbasvir* sau *Ruzasvir (MK8408) plus Sofosbuvir* sau *MK3682:* oricare dintre aceste combinații a demonstrat rezultate foarte bune (RVS 98-100%) pentru genotipurile 1, 2 sau 3 la pacienți naivi sau

experimentați la DAA [97,98,99]. MK8408 (Ruzasvir) este un inhibitor NS5A pangenotipic. MK3682 este un inhibitor potent al NS5B.

• *Simeprevir + Odalasvir* și *AL-335:* Odalasvir este un inhibitor pangenotipic de NS5A. AL-335 este un inhibitor nucleozidic de NS5B. Aceste medicamente au fost evaluate în studiile de fază 1 în combinație cu Simeprevir. La pacienții naivi, fără ciroză, RVS după 6-8 săptămâni cu această triplă terapie a fost de 100%, însă aceeași combinație, dar fără Simeprevir, a produs RVS la doar 90% dintre pacienții tratați. [100]

Cazuri clinice

CAZ 1: *Hepatită cronică cu VHC – caz tipic.*

Istoric: pacientă în vârstă de 62 de ani, cunoscută hipertensivă, în tratament cu Metoprolol și Indapamidă efectuează investigații de rutină, descoperind valori modificate ale transaminazelor. La recomandarea medicului de familie, efectuează AgHBs și Ac anti-VHC și descoperă Ac VHC pozitivi. Pacienta nu declară nici un fel de simptomatologie. Afirmativ și în urmă cu un an, valorile transaminazelor au fost crescute, însă nu a efectuat investigații suplimentare.

Antecedente personale patologice: hipertensiune arterială, în tratament cu Metoprolol 50 mg × 2/zi și Indapamidă 1,5 mg/zi; apendicectomie la vârsta de 15 ani.

Anchetă epidemiologică: neagă expunere la toxice (fumat, alcool, droguri); multiple intervenții stomatologice în ultimii ani; mai multe întreruperi de sarcină între 1980-1990, la cerere.

Tablou clinic: pacientă fără acuze subiective. Examenul local pune în evidență ficatul la 1-1,5 cm sub rebordul costal în inspir profund, consistența ușor crescută, marginea anterioară rotunjită. Splina – pol inferior nepalpabil.

Date de laborator:

Teste nespecifice – hemograma: în limite normale; sindrom inflamator biologic absent: VSH 9 mm/1 h, fibrinogen 263 mg/dl; sindrom de citoliză hepatică ușoară: ALT 85 U/l; AST 69 U/l; bilirubină totală 1,2 mg/dl; bilirubină directă 0,8 mg/dl; coagulograma: INR 1,2; electroforeza proteinelor serice cu hipergamaglobulinemie: proteine totale 7,6 g/dl, albumină 56,6%, γ-globuline 22,1%; profilul metabolic: glicemie 92 mg/dl; colesterol total 210 mg/dl; trigliceride 180 mg/dl.

Examen sumar de urină: normal. În rest, fără alte modificări.

Teste specifice diagnosticului pozitiv și diferențial – Ac VHC pozitivi, AgHBs negativ; Ag/Ac-HIV negativ; VDRL și TPHA negativi; alfa-fetoproteină 2,96 ng/ml; ARN VHC = 1 204 000 UI/ml; genotip VHC: 1b; FibroScan = 12,2 KPa (F3); FibroMax A1A2F3S1S2N0H0.

Alte investigații paraclinice:

Ecografia abdominală: ficat cu structura ușor neomogenă, ecogenitate crescută, cu atenuare posterioară moderată, LDH 140 mm, căi biliare intrahepatice nedilatate, vena portă 11 mm, calea biliară principală 2 mm, colecist cu pereți de grosime normală, fără calculi, splina ax lung 102 mm, fără lichid liber în cavitatea peritoneală.

Endoscopia digestivă superioară: fără varice esofagiene, fără semne de gastropatie portală.

Diagnostic pozitiv: Hepatită cronică cu VHC probabil. Steatoză hepatică moderată

Diagnostic diferențial – principalele diagnostice diferențiale în acest caz au fost: alte etiologii de hepatită cronică virală; steatohepatita nonalcoolică; hepatopatii toxice nutriționale sau medicamentoase; alte cauze infecțioase sau noninfecțioase de hepatită cronică – nu se investighează de rutină, neexistând semne indirecte (hepatite autoimune, boala Wilson, hemocromatoza).

Tratament: pacienta este în momentul redactării acestui capitol în tratament cu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir, cu evoluție favorabilă, având ARN VHC nedetectabil la o lună de tratament și ALT = 26 UI/ml. Durata totală a tratamentului antiviral va fi de 12 săptămâni.

Evoluție: evoluția a fost favorabilă cu normalizarea transaminazelor și ARN VHC nedetectabil la o lună de tratament.

Prognostic: șansele de vindecare a infecției sunt de peste 95%. Se cunoaște astăzi că fibroza hepatică este un proces reversibil, deci ne așteptăm ca la această pacientă evoluția după tratament să fie una favorabilă și din acest punct de vedere.

Mesaje: foarte frecvent infecția VHC este diagnosticată întâmplător întrucât manifestările clinice sunt nespecifice și inconstante.

CAZ 2: *Hepatită cronică cu VHC – o complicație mai rară – Limfom marginal primar hepatic*

Istoric: pacient diagnosticat în 2009, la vârsta de 57 de ani, cu infecție VHC, cu recădere după un tratament de 72 de săptămâni cu Peg-IFN-alfa-2a. Este depistat în timpul supravegherii de rutină cu o formațiune hipoecogenă la nivelul lobului stâng, pe un fond hiperecogen, imagine ce a sugerat inițial aspectul unei zone „fatty free" într-un ficat steatozic. Pacientul a fost sfătuit să se prezinte la reevaluare peste 3 luni, însă a revenit peste 8 luni. Nu prezenta nici un fel de manifestări clinice

Antecedente personale patologice: neagă orice alte boli asociate.

Anchetă epidemiologică: multiple intervenții stomatologice pe parcursul vieții; neagă transfuzii sau intervenții chirurgicale de mare anvergură.

Tablou clinic: pacient fără acuze subiective. Examenul local pune în evidență ficatul la 2 cm sub rebordul costal în inspir profund, consistența ușor crescută, marginea anterioară rotunjită. Splina – pol inferior palpabil în inspir profund.

Date de laborator:

Teste nespecifice – hemograma: în limite normale, mai puțin trombocitele – 145 000/mm^3; sindrom inflamator biologic absent: VSH 12 mm/1 h, fibrinogen 250 mg/dl; sindrom de citoliză hepatică ușoară: ALT 78 U/l; AST 67 U/l, GGT = 199 U/l; bilirubină totală 1,1 mg/dl; bilirubină directă 0,8 mg/dl; coagulograma: INR 1,2; electroforeza proteinelor serice cu hipergamaglobulinemie: proteine totale 7,2 g/dl, albumină 57%, γ-globuline 19,3%

Teste specifice diagnosticului pozitiv și diferențial: *Ac VHC pozitivi;* AgHBs negativ; Ag/Ac-HIV negativ; VDRL și TPHA negativi; ARN VHC = 8 583 000 UI/ml; AFP, CEA, CA 19-9 – normale; genotip VHC: 1b; FibroScan = 12 KPa (F3); FibroTest A2F3.

Alte investigații paraclinice:

Ecografia abdominală: ficat cu structura neomogenă, prezentând la nivelul segmentelor IV, VI și III câte o formațiune nodulară, hipoecogenă, fără semnal Doppler evident, în rest ecogenitate crescută, LDH 155 mm, căi biliare intrahepatice nedilatate, vena portă 11 mm, calea biliară principală 2 mm, colecist cu pereți de grosime normală, fără calculi, splina ax lung 130 mm, fără lichid liber în cavitatea peritoneală. Elastografia ARFI = 1,82 m/s = F3/F4.

Endoscopia digestivă superioară: fără varice esofagiene, fără semne de gastropatie portală.

Ecografia cu contrast ridică suspiciunea de malignitate a formațiunilor menționate, susținută ulterior și de examenul RMN.

Biopsia din formațiunea din segmentul III prelevată prin laparotomie cu rezecție pune în evidență infiltrare hepatică limfoidă cu celule cu caracteristici plasmocitoide. IHC – celule B mici CD20 pozitive, cu Ki67 (20-25%) și restricție de lanțuri kappa (kappa/lambda = 20/1). Celulele maligne au fost negative pentru CD5, CD10, BCL6, ciclina D1.

Diagnostic pozitiv: Hepatită cronică cu VHC. Limfom marginal hepatic primar cu celulă B mică cu diferențiere plasmocitoidă.

Diagnostic diferențial – principalele diagnostice diferențiale în acest caz au fost: hepatocarcinomul multicentric; determinări secundare hepatice (metastaze); adenomul hepatic; hipertrofia nodulară focală benignă; hemangiomul atipic; steatoza hepatică parcelară.

Tratament: s-a instituit tratament cu Sofosbuvir + Ledopasvir (Harvoni) din resurse proprii, cu scăderea ARN VHC, dar cu menținerea acestuia detectabil la 10 săptămâni. În aceste condiții s-a stabilit continuarea terapiei până la 24 de săptămâni cu Sofosbuvir + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir începând cu săptămâna a 12-a. ARN VHC recoltat la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu Harvoni, în chiar ziua începerii acestui ultim regim a fost nedetectabil. Concomitent, în săptămâna a 12-a s-a inițiat și terapia cu Rituximab și Bendamustine.

Evoluție: evoluția a fost favorabilă, cu normalizarea transaminazelor și ARN VHC nedetectabil la finalul tratamentului. Imagistic, examinările seriate sub tratament au demonstrat reducerea și, ulterior, dispariția leziunilor infiltrative (doar după inițierea terapiei oncologice). Actualmente, la 2 ani de la acest episod, pacientul are viremie nedetectabilă, stadiul fibrozei s-a redus la F1 (6,5 KPa). Nu sunt semne de reactivare a limfomului marginal.

Prognostic: prognosticul este unul favorabil, pacientul fiind vindecat de infecția VHC, cauza incriminată în producerea limfomului marginal.

Mesaje: limfomul marginal primar hepatic cu celulă mică este o complicație rară a infecției cu VHC (sub 0,016% din totalul limfoamelor non-Hodgkin). Diagnosticul acestui tip de tumoră poate fi o reală provocare și necesită colaborare multidisciplinară. Tratamentul necesită, de asemenea, colaborarea între mai multe specialități.

CAZ 3: *Hepatită cronică VHC cu evoluție severă*

Istoric: pacient în vârstă de 65 de ani, se prezintă la medicul de familie pentru creșterea în volum a abdomenului, edeme gambiere, cu debut de aproximativ 3 săptămâni. De aproximativ o săptămână, familia sesizează colorația icterică a tegumentelor și sclerelor pacientului. De două zile prezintă prurit generalizat.

Antecedente personale patologice: hipertensiune arterială, în tratament cu Enalapril 5 mg × 2/zi și Indapamidă 1,5 mg/zi; apendicectomie la vârsta de 10 ani; accident de muncă în urmă cu 30 de ani, soldat cu ruptură de splină, splenectomie – pentru care a primit sânge integral.

Anchetă epidemiologică: consumator de alcool – zilnic în ultimii 20 de ani (bere, vin, țuică); nu se cunosc alte cazuri de hepatită în familie.

Tablou clinic: pacientul acuză astenie fizică, somnolență, debutate de aproximativ o lună. Descrie gingivoragii mai abundente decât până acum, la periajul dinților. Descrie, de asemenea, mărirea însemnată de volum a abdomenului, precum și edeme gambiere.

Examenul local pune în evidență: tegumente și sclere icterce; foetor hepatic; edeme gambiere bilaterale, albe; pacient echilibrat cardiorespirator; abdomen crescut în volum, cu cicatricea ombilicală în tensiune, cu matitate deplasabilă în flancuri la percuție; ficat palpabil la 2-3 cm sub rebordul costal în inspir profund, consistența crescută, marginea anterioară ascuțită, neregulată; splina: pol inferior palpabil la 3 cm sub rebordul costal.

Date de laborator:

Teste nespecifice – hemograma: anemie ușoară (Hb = 11,2 g/dl) macrocitară, trombocitopenie (76 000/mm^3); sindrom inflamator biologic absent: VSH 20 mm/1 h, fibrinogen 263 mg/dl; sindrom de citoliză hepatică ușoară: ALT 90 U/l; AST 122 U/l cu inversarea raportului ALT/AST; bilirubină totală 6,9 mg/dl; bilirubină directă 5,2 mg/dl; coagulograma: INR 1,5; electroforeza proteinelor serice cu hipergamaglobulinemie: proteine totale 3,1 g/dl, albumină 48%, γ-globuline 25,1%; profilul metabolic: glicemie 103 mg/dl; colesterol total 200 mg/dl; trigliceride 180 mg/dl; în rest, fără alte modificări.

Teste specifice diagnosticului pozitiv și diferențial: *Ac VHC pozitivi,* AgHBs negativ; Ag/Ac-HIV negativ; alfa-fetoproteina 10,3 ng/ml; ARN VHC = 302 000 UI/ml; genotip VHC: 1b; FibroScan = 41,2 KPa (F3); FibroTest: A3F4.

Alte investigații paraclinice:

Ecografia abdominală: ficat cu structura intens neomogenă, ecogenitate medie, contur neregulat, LDH 137 mm, căi biliare intrahepatice nedilatate, vena portă 15,5 mm, calea biliară principală 2 mm, colecist cu pereți îngroșați (3-4 mm), litiază veziculară unică de 18 mm, splina ax lung 147 mm, lichid de ascită în cantitate medie în cavitatea abdominală.

Endoscopia digestivă superioară: varice esofagiene grad 2, gastropatie portală.

Diagnostic pozitiv: Ciroză hepatică de etiologie mixtă (VHC și etanolică) clasa Child B. Litiază veziculară. Splenomegalie cu hipersplenism. Trombocitopenie.

Diagnostic diferențial: principalele diagnostice diferențiale în acest caz au fost cu diversele forme de ictere: prehepatice, hepatice, posthepatice (obstructive). Diagnosticul diferențial al edemelor (cardiace, insuficiență venoasă, hipoalbuminemie de alte cauze, renale).

Tratament: pacientul are indicație de evaluare pentru transplant hepatic. Are indicație de tratament antiviral. În România este disponibil, prin sistemul asigurărilor de sănătate public, la acest moment, pentru această grupă de pacienți (ciroză decompensată): Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni).

Tratament patogenic: diuretic (Furosemid + Spironolactonă), betablocant (Carvedilol), substitutiv (albumină umană i.v.), lactuloză pentru asigurarea unui tranzit intestinal normal.

Tratament igieno-dietetic: oprirea consumului de etanol; mese mai reduse cantitativ și la ore regulate, cu aport proteic normal, cu proteine de calitate superioară.

Evoluție: evoluția imediată, după instituirea tratamentului patogenic și igieno-dietetic, a fost favorabilă, cu remiterea ascitei și edemelor gambiere, precum și a icterului.

Prognostic: în cazul realizării transplantului hepatic, pacientul are un prognostic relativ bun, cu supraviețuire la 1 an de 85-90% și la 5 ani de 70%. Tratamentul antiviral are șanse de peste 95% de a induce răspunsul viral susținut.

Mesaje: uneori, decompensarea unei ciroze hepatice poate fi primul semn clinic care aduce pacientul la medic. Valoarea ARN VHC nu se corelează cu severitatea afectării hepatice. Asocierea consumului de etanol la pacienții cu infecție VHC conduce la o evoluție mai accelerată și mai severă a bolii. Momentul inițierii tratamentului antiviral (înainte sau după intervenție) la pacienții cu indicație de transplant este deocamdată subiect de dezbatere.

BIBLIOGRAFIE

1. Lavanchy D., Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107-115.
2. World Health Organization,World Health Report. Geneva, Switzerland, 1996.
3. Di Bisceglie A.M., Order S.E., Klein J.L., et al, The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. Am J Gastroenterol 1991;86:335-338.
4. Fattovich G., Giustina G., Degos F., et al, Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112:463-472.
5. The Global burden of Hepatitis C working Group, Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004;44:20-29.
6. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H., et al, Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med 1975;292:767-70.
7. Rakela J., Redeker A.G., Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. Gastroenterology 1979 Dec;77(6):1200-2.
8. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., et al, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science1989;244:359-62.
9. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H., Hepatology - a clinical textbook, 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2017.
10. Yu X., Qiao M., Atanasov I., et al, Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. Virology 2007;367:126-34.
11. Stapleton J.T., Foung S., Muerhoff A.S., Bukh J., Simmonds P., The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), adGBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. J Gen Virol 2011;92:233-46.
12. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., et al, Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014;59:318-27.
13. Ndjomou J., Pybus O.G., Matz B., Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates indicates a unique pattern of endemic infection in Cameroon. J Gen Virol 2003;84:2333-41.

14. Simmonds P., The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. J Gen Virol 2001 Apr;82(Pt 4):693-712. Review.
15. Ashfaq U.A., Javed T., Rehman S., Nawaz Z., Riazuddin S., An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. Virol J 2011 Apr 11;8:161. doi: 10.1186/1743-422X-8-161. Review.
16. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R., Weiner A.J., Houghton M., Rosa D., Grandi G., Abrignani S., Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998;282:938-941
17. Scarselli E., Ansuini H., Cerino R., Roccasecca R.M., Acali S., Filocamo G., Traboni C., Nicosia A., Cortese R., Vitelli A., The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. EMBO J 2002;21:5017-5025.
18. Evans M.J., von Hahn T., Tscherne D.M., Syder A.J., Panis M., Wolk B., Hatziioannou T., McKeating J.A., Bieniasz P.D., Rice C.M., Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. Nature 2007;446,801-805.
19. Ploss A., Evans M.J., Gaysinskaya V.A., Panis M., You H., de Jong Y.P., Rice C.M., Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. Nature 2009;457,882-886.
20. Sainz B. Jr., Barretto N., Martin D.N., Hiraga N., Imamura M., Hussain S., Marsh K.A., Yu X., Chayama K., Alrefai W.A., et al, Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. Nat Med 2012;18,281-285.
21. Egger D., Wölk B., Gosert R., et al, Expression of hepatitis C virus proteins induce distinct membrane alterations including candidate viralreplication complex. J Virol 2002;76:5974-84.
22. Gastaminza P., Cheng G., Wieland S., et al, Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion. J Virol 2008;82:2120-9.
23. Guo M., Pei R., Yang Q., et al, Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 involved in hepatitis C virus assembly through NS2 complex formation. J Virol 2015;89:2367-77.
24. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T., Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013 Apr;57(4):1333-42. doi: 10.1002/hep.26141. Epub 2013 Feb 4. Review.
25. Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Smira G., Regep L., The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006-2008. J Gastrointestin Liver Dis 2010 Dec;19(4):373-9. PubMed PMID: 21188327.
26. Murphy D.G., Sablon E., Chamberland J., Fournier E., Dandavino R., Tremblay C.L., Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. J Clin Microbiol 2015;53:967-72.
27. Frank C., Mohamed M.K., Strickland G.T., Lavanchy D., Arthur R.R., Magder L.S., El Khoby T., Abdel-Wahab Y., Aly Ohn E.S., Anwar W., Sallam I., The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. Lancet 2000 Mar 11;355(9207):887-91.
28. Murphy E.L., Bryzman S.M., Glynn S.A., Ameti D.I., Thomson R.A., Williams A.E., Nass C.C., Ownby H.E., Schreiber G.B., Kong F., Neal K.R., Nemo G.J., Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). Hepatology 2000 Mar;31(3):756-62.
29. Vandelli C., Renzo F., Romano L., et al, Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004;99:855-9.
30. Pereira B.J., Milford E.L., Kirkman R.L., Levey A.S., Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med 1991;325:454-60.
31. Roth D., Zucker K., Cirocco R., et al, The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. Kidney Int 1994;45:238-44.
32. Ohto H., Terazawa S., Sasaki N., et al, Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. N Engl J Med 1994;330:744-50.
33. Lin H.H., Kao J.H., Hsu H.Y., Ni Y.H., Chang M.H., Huang S.C., Hwang L.H., Chen P.J., Chen D.S., Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. J Pediatr 1995 Apr;126(4):589-91.

34. MMWR, Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep 2001;50:1.
35. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S., et al, Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. Z Gastroenterol 2010;48:289-351.
36. Haley R.W., Fischer R.P., Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. Medicine (Baltimore) 2001;80:134-51.
37. Irshad M., Dhar I., Hepatitis C virus core protein: an update on its molecular biology, cellular functions and clinical implications. Med Princ Pract 2006;15:405-416.
38. Irshad M., Mankotia D.S., Irshad K., An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013;19(44):7896-7909.
39. Hoofnagle J.H., Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002;36(Suppl. 1):S21-S29.
40. Bertoletti A., Ferrari C., Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. Hepatology 2003;38:4-13.
41. Heller T., Rehermann B., Acute hepatitis C: a multifaceted disease. Semin Liver Dis 2005;25:7-17.
42. Căruntu F.A., Benea L., Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. J Gastrointest Liver Dis 2006 Sep;15(3):249-56. Review.
43. Golden-Mason L., Rosen H.R., Natural killer cells: multifaceted players with key roles in hepatitis C immunity. Immunol Rev 2013;255:68-81.
44. Aberle J.H., Formann E., Steindl-Munda P., Weseslindtner L., Gurguta C., Perstinger G., Grilnberger E., Laferl H., Dienes H.P., Popow-Kraupp T., Ferenci P., Holzmann H., Prospective study of viral clearance and CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C primary infection and reinfection. J Clin Virol 2006;36:24-31
45. Lauer G.M., Walker B.D., Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
46. Zinkernagel R.M., Haenseler E., Leist T., Cerny A., Hengartner H., Althage A., T cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Liver cell destruction by H-2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T cells as a physiological correlate of the 51Cr-release assay? J Exp Med 1986;164:1075-1092.
47. Neumann-Haefelin C., Thimme R., Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. Curr Top Microbiol Immunol 2013;369:243-262.
48. Orland J.R., Wright T.L., Cooper S., Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33:321-327.
49. Bianchi L., Desmet V.J., Popper H., et al, Histologic patterns of liver disease in hemophiliacs with special reference to morphologic characteristic of non-A, non-B hepatitis. Semin Liver Dis 1987;7:203-209.
50. Lefkowitch J.H., Apfelbaum T.F., Non-A, non-B hepatitis: characterization of liver biopsy pathology. J Clin Gastroenterol 1989;11:225-232.
51. Czaja A.J., Carpenter H.A., Santrach P.J., et al, Host and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatology 1998;29:198-206.
52. Gordon S.C., Elloway R.S., Long J.C., et al, The pathol ogy of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs intravenous drug use. Hepatology 1993;18:1338-1343.
53. Zeuzem S., Franke A., Lee J.-H., et al, Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. Hepatology 1996;24:1003-1009.
54. Mosley J.W., Operskalski E.A., Tobler L.H., et al, Viral and hostfactors in early hepatitis C virus infection. Hepatology 2005;42:86-92.
55. Vogel M., Deterding K., Wiegand J., et al, Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. Clin Infect Dis 2009;49:317-9.
56. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

57. Gisbert J.P., García-Buey L., Pajares J.M., Moreno-Otero R., Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003 Dec;125(6):1723-32.
58. Gherlan G.S., Stoia R., Enyedi M., Dobrea C., Calistru P.I., Primary Hepatic Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Chronic Hepatitis C. Mædica 2016;11(3):250-254.
59. Andreone P., Zignego A.L., Cursaro C., Gramenzi A., Gherlinzoni F., Fiorino S., Giannini C., Boni P., Sabattini E., Pileri S., Tura S., Bernardi M., Prevalence of monoclonal gammopathies in patients with hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 1998 Aug 15;129(4):294-8.
60. Gumber S.C., Chopra S., Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 1995 Oct 15;123(8):615-20. Review.
61. Haddad J., Deny P., Munz-Gotheil C., Ambrosini J.C., Trinchet J.C., Pateron D., Mal F., Callard P., Beaugrand M., Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992 Feb 8;339(8789):321-3.
62. Bianchi F.B., Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. J Hepatol 1993 Jul;18(3):273-5. Review.
63. Tran A., Quaranta J.F., Benzaken S., et al, High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. Hepatology 1993;18:253-257.
64. White D.L., Ratziu V., El-Serag H.B., Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2008 Nov;49(5):831-44.
65. Petta S., Maida M., Macaluso F.S., Barbara M., Licata A., Craxì A., Cammà C., Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. Gastroenterology 2016 Jan;150(1):145-155. Review.
66. Grebely J., Page K., Sacks-Davis R., van der Loeff M.S., Rice T.M., Bruneau J., Morris M.D., Hajarizadeh B., Amin J., Cox A.L., Kim A.Y., McGovern B.H., Schinkel J., George J., Shoukry N.H., Lauer G.M., Maher L., Lloyd A.R., Hellard M., Dore G.J., Prins M., In C3 Study Group. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. Hepatology 2014 Jan;59(1):109-20.
67. Alter M.J., Margolis H.S., Krawczynski K., Judson F.N., Mares A., Alexander W.J., Hu P.Y., Miller J.K., Gerber M.A., Sampliner R.E., et al The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. N Engl J Med 1992 Dec 31;327(27):1899-905.
68. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D., Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology 2008 Aug;48(2):418-31. doi: 10.1002/hep.22375. Review.
69. Dienstag J.L., Ghany M.G., Morgan T.R., Di Bisceglie A.M., Bonkovsky H.L., Kim H.Y., Seeff L.B, Szabo G., Wright E.C., Sterling R.K., Everson G.T., Lindsay K.L., Lee W.M., Lok A.S., Morishima C., Stoddard A.M., Everhart J.E., HALT-C Trial Group. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2011 Aug;54(2):396-405. doi: 10.1002/hep.24370. Epub 2011 Jun 23.
70. Ly K.N., Xing J., Klevens R.M., Jiles R.B., Ward J.W., Holmberg S.D., The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. Ann Intern Med 2012 Feb 21;156(4):271-8. doi: 10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004. Erratum in: Ann Intern Med 2012 Jun 5;156(11):840.
71. Bruno S., Crosignani A., Maisonneuve P., Rossi S., Silini E., Mondelli M.U., Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. Hepatology 2007 Nov;46(5):1350-6.
72. Pawlotsky J.M., Diagnostic testing in hepatitis C virus infection: viral kinetics and genomics. Semin Liver Dis 2003;23(Suppl. 1): 3-11.
73. Colin C., Lanoir D., Touzet S., et al, Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat 2001;8:87-95.

74. European Association for the Study of the Liver, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018 https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026 - in press.
75. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado, EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015 Jul;63(1):237-64.
76. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., et al, Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986;315:1575-8.
77. Jacobson I.M., Catlett I., Marcellin P., et al, Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. J Hepatol 2011a;54:S542-S543.
78. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.R., et al, Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206.
79. Reddy K.R., Zeuzem S., Zoulim F., et al, Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015;15:27-35.
80. Lawitz E. (2014a), Sulkowski M.S., Ghalib R., et al, Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014;384:1756-65.
81. Sulkowski M. (2014a), Gardiner D., Rodriguez-Torres M., et al, Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCVInfection. N Engl J Med 2014:211-221.
82. Afdhal N. (2014a), Reddy K.R., Nelson D.R., et al, Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483-93.
83. Afdhal N. (2014b), Zeuzem S., Kwo P., et al, Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889-98.
84. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A., Crespi C., Bolondi L., Caraceni P., et al, Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. J Hepatol 2016; [Epub ahead of print].
85. Reig M., Marino Z., Perello C., Inarrairaegui M., Ribeiro A., Lens S., et al, Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. J Hepatol 2016; [Epub ahead of print].
86. Saadoun D., Thibault V., Si Ahmed S.N., Alric L., Mallet M., Guillaud C., et al, Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis 2016; [Epub ahead of print].
87. Sise M.E., Bloom A.K., Wisocky J., Lin M.V., Gustafson J.L., Lundquist A.L., et al, Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology 2016;63:408-417.
88. Lim L.Y., La D., Cserti-Gazdewich C.M., Shah H., Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. ACG Case Rep J 2015;3:69-70.
89. Sultanik P., Klotz C., Brault P., Pol S., Mallet V., Regression of an HCV associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. Blood 2015;125:2446-2447.
90. Pawlotsky J.M., Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016;151:70-86.
91. Kubitschke A., Tillmann B.C, Manns H.L., Kuhn M.P., Wedemeyer S.H., Injury with HCV-contaminated needles: What is the true rate of seroconversion? Internist (Berl) 2007;48:1165-72. (Abstract)
92. Terrault N.A., Dodge J.L., Murphy E.L., et al, Sexual transmission of HCV among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. Hepatology 2013;57:881-9.
93. Pfaender S., Heyden J., Friesland M., et al, Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. J Infect Dis 2013;208:1943-52.
94. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., et al, Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. N Engl J Med 2013;368:1685-94.

95. Zeuzem S., Feld J.J., Wang S., et al, ENDURANCE-1: efficacy and safety of 8- versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with chronic HCV genotype 1 infection. Hepatology 2016;64(S1):132.
96. Kowdley K.S., Colombo M., Zadeikis N., et al, ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype2-infected patients without cirrhosis, a randomized double-blind, placebo-controlled study. Hepatology 2016;64(S1):34.
97. Wyles D.L., Wedemeyer H., Reddy R., et al, Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK-3682/grazoprevir/MK-8408 in cirrhotic or non-cirrhotic patients with chronic HCV GT1 infection who previously failed a direct-acting antiviral regimen (C-SURGE). Hepatology 2016;64(S1):101.
98. Lawitz E., Yoshida E.M., Vierlings J.M., et al, Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK-3682/Grazoprevir/MK-8408 with or without ribavirin in non-cirrhotic or cirrhotic patients with chronic HCV GT1, 2 or 3 infection (part B of C-CREST-1 and 2). Hepatology 2016;64(S1):60.
99. Serfaty L., Piankos S., Ari Z.B., et al, High sustainded virologic response (SVR) rates in patients with chronic HCV GT1, 2 or 3 infection following 16 weeks of MK-3682/grazoprevir/MK-8408 plus ribavirin after failure of 8 weeks of therapy (part C of C-CREST 1 and 2). Hepatology 2016;64(S1):61.
100. Gane E., McLure M., Apelian D., et al, Short duration treatment with AL-335 and odalasvir with or without simeprevir in treatment naïve patients with HCV genotype 1 infection. J Hepatol 2016.

HEPATITA ACUTĂ CU VIRUSUL HEPATITIC E

Anca Streinu-Cercel, Alina Neguț

Prezentare generală. Virusul hepatitic E (VHE) este agentul cauzal al hepatitei acute E. Este un virus ARN, care aparține genului *Hepevirus* și familiei *Herpeviridae.* [1]. Hepatita acută E este frecvent întâlnită în țările în curs de dezvoltare în forma sa epidemică, dar și în cazuri sporadice. În țările dezvoltate hepatita acută E apare în cazuri sporadice, fiind mai degrabă o zoonoză. [2]

Istoric. Icterul epidemic a fost descris pentru prima dată de Hipocrate în anul 400 B.Ch. Ulterior au fost descrise epidemii în secolele XVII și XVIII. În anul 1973, echipa condusă de Feinstone a descoperit virusul hepatitei A (VHA) în scaun, folosind microscopia electronică.

În anul 1980, a apărut suspiciunea unui alt virus cu transmitere enterică, deoarece, analizând serul persoanelor din epidemia hidrică din Delhi din anul 1955, au descoperit că markerii pentru VHA și VHB au fost negativi. Prin microscopie electronică, Mikhail Balayan a descoperit virusul în propriile materii fecale. Acesta s-a infectat intenționat de la o persoană care avea hepatită non A-non B cu transmitere enterică. Se

exclude o hepatită acută virală cu VHA, deoarece pacientul avea anticorpi anti-VHA IgG. În 1988 virusul a primit numele de virusul hepatitic E (VHE). În 1990 virusul a putut fi reprodus, iar în 1991 au apărut testele diagnostice.

Etiologie. Agentul etiologic este virusul hepatitic E (VHE). Este o particulă sferică (27-34 nm), nonanvelopată, cu genom ARN monocatenar (7,2 kb). Are un singur serotip și 5 genotipuri: genotipurile 1 și 2 sunt patogene strict umane, genotipurile 3 și 4 au origine porcină, dar pot infecta și omul, iar genotipul 5 are origine aviară și nu infectează omul. [1]

Epidemiologie. Anual, se înregistrează 20 milioane de cazuri de infecție cu VHE, numărul deceselor declarate fiind de 57 000. [3]

Infecția este endemică în India, Asia Centrală și de Sud-Est. Afectează atât copiii, cât și adulții. Au fost raportate numeroase epidemii (India 1955, 1975-1976, 1991; Nepal 1973; Mexic 1976; China 1986-1988). Cea mai mare epidemie (peste 100 000 de persoane) a fost în provincia Xinjiang din China în anii 1986-1988. În zonele endemice pot apărea și cazuri sporadice. În India ponderea VHE este între 50-70% dintre cazurile sporadice de hepatită. [4]

În zonele nonendemice, afecțiunea apare de obicei la persoanele care călătoresc în zone endemice, însă au fost raportate și cazuri la persoanele fără istoric de călătorii.

În zonele endemice, cazurile apar la adulții tineri (15-40 de ani), comparativ cu zonele nonendemice, unde incidența este mai mare la grupa de vârstă peste 40 de ani. [5]

Calea de transmitere este fecal-orală în țările în curs de dezvoltare, în majoritatea epidemiilor fiind raportat consumul de apă infectată. Contactul direct are o pondere mult mai mică decât în cazul VHA. Nu există dovezi că se poate transmite parenteral sau sexual. Au fost descrise inclusiv cazuri de transmitere prin transfuzii, însă acestea par să fie rare.

Seroprevalența este de 30-80% (în țările în curs de dezvoltare, endemice) și de 1-20% (în țările dezvoltate, nonendemice).

Infecția cu VHE în timpul sarcinii este asociată cu o rată de mortalitate crescută în rândul gravidelor. Transmiterea verticală este descrisă în literatură, putând prezenta la nou-născut o serie de tablouri clinice, de la hepatită anictерică până la hepatită fulminantă. [6]

În țările dezvoltate se consideră că transmiterea ar fi zoonotică. Studiile arată că VHE poate fi izolat de la mai multe animale domestice, inclusiv de la porc. Secvențierea acestor tulpini a dus la concluzia că acestea sunt identice filogenetic cu cele care determină infecția la om. [7].

Sunt descrise cazuri de infecție cu VHE după consumul de carne de mistreț sau căprioară, dar și după ingestia de scoici. [8,9]. Se pare că transmiterea zoonotică se realizează fie alimentar (prin consumul de carne contaminată, insuficient preparată termic), fie prin contact direct cu animalele. Au fost descrise cazuri sporadice în Japonia, Franța, SUA.

Patogenie. Ciclul replicativ al VHE nu este pe deplin cunoscut. După ingestie, virusul trece prin mucoasa gastrointestinală și ajunge la ficat prin torentul sanguin. Se multiplică la nivelul hepatocitelor, iar apoi este excretat prin bilă în tubul digestiv. Este astfel eliminat prin materiile fecale. Tranzitoriu, poate fi întâlnit în cantitate mică și în sânge.

Anatomie patologică. Studiile histopatologice, efectuate din prelevate hepatice de la pacienții din epidemii, evidențiază atât forme clasice, cât și forme colestatice de hepatită acută. Apar modificări la nivelul lobulului hepatic, cu lărgirea spațiului port, proliferarea celulelor Kupffer, balonizarea hepatocitelor, degenerarea acidofilică a hepatocitelor, necroză focală și apariția punților de necroză, alături de un infiltrat cu celule mononucleare.

Forma colestatică este caracterizată prin stază biliară la nivelul canaliculelor, degenerescența hepatocitelor, infiltrat cu limfocite și celule polimorfonucleare la nivel intralobular și portal. Toate aceste modificări se remit după 3-6 luni.

În cazurile fulminante apare necroza parenchimului cu colabarea lobulilor hepatici.

La maimuțele Rhesus, VHE se replică și la nivelul epiteliului biliar, iar la porc și în situsuri extrahepatice, dar nu se poate preciza importanța replicării extrahepatice.

Severitatea infecției cu VHE este mai mare decât a celei cu VHA, mortalitatea fiind de aproximativ 1%, mai mare decât cea asociată infecției cu VHA, unde mortalitatea este de 0,2%. Mortalitatea în sarcină este de aproximativ 25% în trimestrul al III-lea.

Clinică. Este o infecție autolimitantă, cu simptomatologie asemănătoare cu restul hepatitelor virale. Acestea nu pot fi diferențiate fără teste serologice. Perioada de incubație este între 15 și 60 de zile. [10]

Rata infecțiilor simptomatice față de cele asimptomatice este între 1:2 și 1:13. Infecțiile simptomatice în țările dezvoltate apar mai frecvent la persoanele între 15 și 44 de ani. Infecțiile la copii sunt de obicei asimptomatice sau ușoare. [11]. Inițial apare sindromul pseudogripal, care poate dura 1-10 zile, cu febră (38-39°C), stare generală alterată, anorexie, greață și vărsături, alterarea gustului și a mirosului. Urina închisă la culoare și scaunul decolorat sunt urmate de apariția icterului.

La examenul clinic se observă hepatosplenomegalie și disconfort abdominal în etajul superior. Este descrisă și insuficiența hepatică în 0,5-3% din cazuri.

Rata de mortalitate este mai mare decât în hepatita cu VHA. După cum a fost menționat și anterior, femeile gravide sunt afectate mai frecvent în epidemii.

De obicei nu cronicizează, normalizarea transaminazelor și a markerilor de colestază realizându-se după 6 săptămâni. Modificările histopatologice pot persista până la 6 luni. Cronicizarea poate să apară la persoanele imunodeprimate. Decompensarea hepatică este întâlnită la pacientul cu afectare hepatică cronică. [12]

Transaminazele cresc la începutul bolii, înainte de creșterea bilirubinei și de apariția icterului. Ele ating un maxim între 1 000-2 000 U/l. Pacienții cu formă anictерică pot prezenta pe buletinul de laborator o unică modificare: valoarea crescută a enzimelor hepatice.

Bilirubina crește prin ambele fracțiuni, putând atinge valori între 5-25 mg/dl. În formele colestatice, bilirubina serică poate rămâne crescută pentru o perioadă mai lungă de timp.

Scăderea concentrației de protrombină poate evidenția formele fulminante, cu necroză extinsă. Este descrisă hipoglicemia la pacienții care au acuzat greață și vărsături o perioadă mai lungă de timp.

Severitatea bolii crește cu vârsta. Cea mai importantă complicație a infecției cu VHE este hepatita fulminantă. Aceasta apare la mai puțin de 1% din pacienți, dar la aproximativ 30% dintre femeile gravide în trimestrul III de sarcină. Mortalitatea în rândul acestor pacienți poate atinge aproape 100%.

Diagnostic. În timpul infecției acute pot fi detectați în sânge anticorpii anti-VHE IgM, începând cu 1-8 săptămâni de la debutul bolii, aceștia putând rămâne prezenți în sângele pacientului timp de 4-6 luni. În perioada de convalescență pot apărea anticorpii anti-VHE IgG. Prin Rt-PCR poate fi identificat ARN viral în sânge, materii fecale sau alte fluide. Înainte de apariția simptomatologiei, poate fi identificat ARN viral în materiile fecale.

Diagnostic diferențial. Având o simptomatologie asemănătoare cu restul hepatitelor acute virale, trebuie să se realizeze diagnosticul diferențial cu restul hepatitelor acute. Testele serologice vor stabili etiologia.

Tratament. Nu există tratament specific. Pacientul va primi tratament simptomatic, la fel ca în hepatita acută A. Agenții antivirali nu sunt folosiți, dat fiind riscul scăzut de cronicizare.

Ribavirina poate fi folosită în unele cazuri. Cu toate că are efect teratogen și este contraindicată în sarcină, în infecțiile acute severe trebuie evaluată balanța risc-beneficiu.

La pacienții cu terapie imunosupresivă (exemplu: pacienții cu status post-transplant), pentru a se realiza clearance-ul viral, trebuie redusă imunosupresia. La pacienții care nu pot avea o scădere a terapiei imunosupresoare sau la cei la care nu se atinge clearance-ul imun, se poate începe terapia antivirală cu Ribavirină în monoterapie pentru cel puțin 3 luni.

Tratamentul cu interferon pegylat alfa poate fi folosit pentru a se obține răspuns imun susținut la pacienții transplantați hepatic cu hepatită cronică VHE. Reacțiile adverse pot limita folosirea acestuia la pacienții transplantați, mai ales la cei cu transplant renal sau cardiac. [13]

Prevenție. Măsura principală pentru scăderea incidenței hepatitei acute E în țările în curs de dezvoltare este prevenirea contaminării apei potabile cu materii fecale. Clorinarea apei și sistemele de filtrare nu sunt suficiente în cazul apei contaminate cu VHE.

Turiștii trebuie să evite consumul apei neîmbuteliate sau al băuturilor cu cuburi de gheață preparate din apă neîmbuteliată. Ca în orice boală cu transmitere fecal-orală, igiena mâinilor are un rol important.

Gamaglobulinele preparate în țările nonendemice nu sunt eficiente, cele din țările endemice pot fi minim eficiente.

Vaccinurile dezvoltate și utilizate în studiile din Nepal s-au dovedit eficiente. Studiul s-a desfășurat pe 1 794 de pacienți sănătoși, dintre care 898 au primit vaccin, iar 896 au primit placebo. În grupul subiecților care au primit vaccin (au fost administrate 3 doze de vaccin la 0, 1 și 6 luni), 3 au prezentat în perioada de urmărire hepatită acută E, față de grupul placebo, unde au fost 66 de subiecți cu hepatită acută E. [14]

În anul 2011, în China a fost înregistrat primul vaccin împotriva hepatitei acute E, dar acesta nu este disponibil la nivel global.

BIBLIOGRAFIE

1. Mandell G., Bennett J., Dolin R., Acute viral hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009;1:1577-1592.
2. Mandell G., Bennett J., Dolin R., Hepatitis E virus. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009;2:2411-2421.
3. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/
4. Khuroo M.S., Rustgi V.K., Dawson G.J., et al, Spectrum of hepatitis E virus infection in India. J Med Virol 1994;43:281-286.
5. Fujiwara S., Yokokawa Y., Morino K., Hayasaka K., et al, Chronic Hepatitis E: A Review of the Literature. J Viral Hepat 2014;21(2):78-89.

6. Khuroo M.S., Kamili S., Jameel S., Vertical transmission of hepatitis E virus. Lancet 1995;345:1025-1026.
7. Wang Y.C., Zhang H.Y., Xia N.S., et al, Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. J Med Virol 2002;67:516-521.
8. Li T.C., Chijiwa K., Sera N., et al, Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. Emerg Infect Dis 2005;11:1958-1960.
9. http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-e.
10. Kasper D., Fauci A., Acute viral hepatitis. Harrison's Infectious Diseases, 2nd ed. 2013;1:949-974.
11. http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm.
12. Hamid S.S., Atig M., Shehzad F., et al, Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. Hepatology 2002;36:474-478.
13. http://emedicine.medscape.com/article/178140-treatment.
14. Shrestha M.P., Scott R.M., Joshi D.M, et al, Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2007;356:895-903.

ALTE VIRUSURI („CANDIDATE") CAUZATOARE DE HEPATITE

Dumitru Cârstina, Şerban Tomescu, Cristian Marcu, Cristian Jianu

Aproximativ 80% din hepatite (acute și cronice) sunt cauzate în procente variabile de către cele 5 virusuri cunoscute (A, B, C, D, E). Restul cazurilor (acute și mai ales cronice) rămâne fără etiologie precizată și, din acest motiv, acestea au fost definite ca hepatite non A-E. Cercetările efectuate pentru elucidarea etiologiei în aceste cazuri au evidențiat cel puțin 5 virusuri cu tropism hepatic, dar și pentru alte țesuturi (TTV, GBV, HGV, SENV, F). Aceste virusuri au fost evidențiate la oameni cu suferințe hepatice (dar și la sănătoși), precum și la o mare varietate de animale (domestice sau sălbatice). Patogenitatea acestora este un subiect de dezbatere (de la acceptul că ar fi patogene, până la a le considera comensale, făcând parte din microbiota virală).

Virusul GB (GBV). Acest virus a fost identificat în 1996 de la un bolnav cu hepatită acută de etiologie necunoscută (non A-E). Plasma de la acest bolnav a fost inoculată la marmotă, care a dezvoltat hepatită și din serul acesteia s-a izolat un agent viral numit GBV (de la inițialele bolnavului care era chirurg la Chicago). În timp, s-au descris variante ale GBV (GBV-A, GBV-B, GBV-C – denumit în prezent HGV – precum

și GBV-D – izolat de la lilieci). GBV a fost încadrat în familia *Flaviviridae* genul *Hepacivirus,* ca și virusul hepatitei C, genomurile celor două virusuri fiind asemănătoare. [1]

Virusul TTV. Virusul a fost identificat în serul unor bolnavi cu hepatită posttransfuzională care nu aveau etiologie A-E și a fost numit TTV (după inițialele bolnavului). Actualmente virusul este încadrat taxonomic în familia *Circoviridae* în genul *Aneloviridae,* cu numele Torque Teno Virus. [8]. De asemenea, s-au descris și TTV-like virusuri (Torque Tenominivirus, Torque Tenomidivirus și Smallanelovirus). La om, virusul se întâlnește în recipienții de sânge și produse de sânge, la transplantați, hemodializați și consumatorii i.v. de droguri. [3]. Se întâlnește în mai toate organele. Singura relație de patogenitate a virusului la om este cea cu hepatita posttransfuzională. Evidențierea lui în alte circumstanțe este considerată întâmplătoare, virusul fiind considerat comensal, component al microbiotei normale. Virusul a fost evidențiat, de asemenea, în salivă, secreții respiratorii, lapte matern, în spermă și secreții cervicale la femei, lichid amniotic, cordon ombilical. Din acest motiv, se presupune că există posibilitatea transmiterii pe cale fecal-orală, sexuală și chiar respiratorie. În mediu a fost identificat în apa curată și reziduală. În regnul animal a fost evidențiat la câini, pisici, vaci, păsări, porcine.

Virusul SEN (SENV). A fost descris prima dată în Italia, la un pacient cu hepatită acută non A-E. Denumirea provine de la inițialele pacientului. Este un virus cu ADN fără anvelopă și clasat în familia *Circoviridae,* ca și TTV, cu care are multe similitudini, având probabil un ancestor comun [1,2]. S-au descris 8 serotipuri (SENVA-SENVH). Virusul a fost evidențiat la copii cu hepatită posttransfuzională și la hemodializați (între 15-20%) [5], precum și la donatori sănătoși, de asemenea, în procent de până la 19%. [5]

Virusul hepatitic F. În anul 1994, DECA a raportat evidențierea unei particule virale în fecalele unui bolnav de hepatită posttransfuzională non A-E. Injectarea acestei particule la maimuță a provocat hepatita numită hepatita F. Investigațiile ulterioare nu au confirmat existența acestui virus, de aceea el a fost scos pentru moment de pe lista agenților cauzatori de hepatită. [10].

Îmbolnăvirile cauzate de virusurile „candidate" non A-E îmbracă forme clinice variate: de la forme inaparente (doar biochimice), la forme ușoare, medii (asemănătoare hepatitei A sau hepatitei C), până la forme grave. Virusurile „candidate" trebuie luate în considerare ca agenți cauzatori ai hepatitei în orice hepatită la care markerii virusurilor convenționale (A-E) rămân neevidențiate. Pentru moment nu dispunem de medicație antivirală pentru nici unul din aceste virusuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Parvez M.K., Candidate New Hepatitis Viruses: Juggling with Alphabets. J Liver Clin Res 2015;2(1):1009.
2. Delić D., et al, Vojnosanit Pregl 2010;67(11):903-909.
3. Bostan N., et al, Current and Future Prospects of Torque Teno Virus. J Vaccines Vaccin S1:004 doi: 10.4172/2157-7560.S1-004.
4. Manzin, et al, Global impact of Torque teno virus infection in wild and domesticated animals. J Infect Dev Ciries 2015;9(6):562-570.
5. Afkari, et al, Molecular detection of TT virus and SEN virus infections in hemodialysed patients and blood donors in south of Iran. Indian J Pathol Microbiol 2012;55:478-80.
6. Jin Peng, et al, New prevalence estimate of Torque Teno virus (TTV) infection in healthy population and patients with chronic viral hepatitis in Jiujiang, China. Virologica Sinica 2015;30(3):218-220.
7. Spandole S., et al, Human anelloviruses: an update of molecular,epidemiological and clinical aspects. Arch Virology 2015;160(4):893-908.
8. Priya A., TT viruses: How much do we know? Indian J Med Res 2005;22,7-10.
9. Pinho J.R.R., da Silva L., C.GB virus C/Hepatitis G virus and other putative hepatitis non A-E viruses. Rev Inst Med Trop S. Paulo 1996,38(6):441-450.
10. Fagan E.A., Harrison T., Candidate hepatitis F virus in sporadic Non A-Non B acute liver failure. In Viral hepatitis and liver disease, 1994, p.73-76.
11. Pirouzi et al, Molecular characterization of Torque teno virus and SEN virus co-infection with HIV in patients from Southern Iran. Rev Soc Bras Med Trop 2014;47(3):275-9.
12. Di Bisceglie A., M.TT virus and other anelloviruses. 2016 UpToDate.
13. Wei Y., et al, Molecular characterization of human Torque Teno virus. Biomed Rep 2015;3(6):821-826.
14. Sharma S., et al, Immigration and viral hepatitis. J Hepatol 2015;63(2):515-522.
15. Dumitru Carstina, Marcu C., Viroze sistemice cu participare hepatică. În Tratat de hepatologie. Edit. Medicală Națională, București, 2004, p. 599-607.

EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel

PREZENTARE GENERALĂ

În patologia cronică hepatică, existența și persistența pe termen lung a unei injurii (de exemplu, replicare virală susținută a virusurilor hepatitice B, B + D, C, consumul cronic de alcool sau un dezechilibru metabolic) duc la instalarea de leziuni la nivelul parenchimului hepatic. În încercarea organismului de a „repara" aceste leziuni, se pot acumula o serie de cicatrice, care în timp duc la pierderea elasticității normale a ficatului și implicit la instalarea fibrozei.

Fibroza este un proces dinamic, reprezentând răspunsul organismului la o afectare cronică hepatică. Steatoza (acumularea de lipide la nivel hepatocitar) și fibroza fac parte din principalele modificări structurale ale ficatului întâlnite în bolile hepatice cronice.

Determinarea stadiului de fibroză în hepatitele cronice este importantă pentru evaluarea progresiei afectării hepatice, de la o fibroză minimă (F0-F1) până la o fibroză avansată (F4), cu instalarea cirozei, pierderea treptată a capacității ficatului de a-și îndeplini multiplele funcții și creșterea riscului de transformare neoplazică în carcinom hepatocelular (acest risc fiind prezent indiferent de stadiul de fibroză în infecția cronică VHB).

Date recente arată că ficatul nu este singurul organ la nivelul căruia a fost documentată prezența fibrozei, splina fiind, de asemenea, afectată în hepatitele virale cronice, fibroza la acest nivel putând fi investigată prin tehnici neinvazive și având un rol predictiv pentru riscul de ruptură de varice esofagiene la pacienții cu fibroză hepatică avansată, ajunsă în stadiul de ciroză.

ETIOPATOGENIA FIBROZEI HEPATICE

Fibroza hepatică este corelată cu răspunsul inflamator la agresiunea virală, lezarea celulelor hepatocitare ducând la constituirea de cicatrice fibroase care alterează arhitectura parenchimului hepatic. [1,2]. Unul dintre cele mai utilizate instrumente de stadializare a fibrozei, scorul METAVIR, clasifică fibroza în: F0 – fibroză absentă; F1 – fibroză portală și periportală fără implicarea septurilor; F2 – fibroză portală și periportală cu implicarea sporadică a septurilor; F3 – fibroză portală și periportală cu implicarea importantă a septurilor; F4 – fibroză avansată, ciroză. [3]. Activitatea necro-inflamatorie evaluează leziunile de tip inflamație portală și necroză hepatocelulară. Scorul METAVIR clasifică activitatea necro-inflamatorie în 4 grade: A0 – activitate absentă; A1 – activitate minimă; A2 – activitate moderată; A3 – activitate severă. [3]

Activarea celulelor hepatice stelate este o componentă esențială a procesului de constituire a fibrozei, prin rolul lor ca sursă principală de matrice extracelulară (cu producerea de colagen, glicoproteine, precum fibronectină, proteoglicani) [4], iar apoptoza joacă și ea un rol important în procesul de remaniere fibroasă. Astfel, apoptoza este principalul mecanism care poate contribui la încetinirea sau împiedicarea procesului de fibroză, însă o apoptoză aberantă poate promova progresia fibrozei. [5]

Date relativ recente au sugerat implicarea directă a unor componente virale în inducerea fibrozei, fie prin alterarea funcțiilor celulelor he-

patice stelate (cum este cazul proteinei *core* și a unor proteine nestructurale VHC) [6], fie prin creșterea expresiei intrahepatice de ciclooxigenază 2 sau matrix metaloproteinaze 2 și 9 (mecanism de acțiune al proteinei *core* a VHC). [7]

TEHNICI ȘI METODE DE EVALUARE ȘI STADIALIZARE A FIBROZEI HEPATICE

Standardul de aur în evaluarea fibrozei hepatice a fost reprezentat mult timp de puncția-biopsie hepatică (PBH), aceasta rămânând singura metodă capabilă de a evalua modificările structurale, anatomopatologice, de la nivel hepatocitar.

În ultimii ani a existat o dezvoltare exponențială a tehnicilor de evaluare imagistică și a biomarkerilor utilizați în predicția serologică a stadiului de fibroză hepatică. Astfel, în prezent există o serie de instrumente neinvazive utilizate din ce în ce mai mult în evaluarea fibrozei la nivel hepatic.

Puncția-biopsie hepatică

Puncția-biopsie hepatică (PBH) este o metodă clasică de evaluare a stadiului de fibroză și a gradului de activitate necro-inflamatorie, precum și a eventualelor transformări neoplazice de la nivel celular. Aceasta constă în extragerea sub ghidaj ecografic a unui fragment din parenchimul hepatic. Abordul principal este cel percutanat, însă în anumite cazuri poate fi indicată efectuarea puncției prin abord transjugular sau chirurgical.

PBH diagnostichează și cuantifică stadiul de fibroză folosind scorurile METAVIR, Scheuer, Knodell (HAI – *histologic activity index*) sau Ishak (Knodell modificat) ș.a. Scorul METAVIR stadializează fibroza de la F0 (absentă) la F4 (avansată, ciroză). Scorul Knodell cuantifică 4 aspecte: necroza periportală ± punți (scor: 0-10), degenerare intralobulară și necroză focală (scor: 0-4), inflamație portală (scor: 0-4). Scorul calculat pe baza acestor 3 componente indică activitatea necro-inflamatorie: 0 – inflamație absentă; 1-4 – inflamație minimă; 5-8 – inflamație ușoară; 9-12 – inflamație moderată; 13-18 – inflamație importantă. Cel de-al patrulea aspect evaluat prin scorul Knodell este fibroza, pentru care se alocă un scor de la 0 la 4, similar interpretării METAVIR. [8]

Indicații pentru PBH

PBH este indicată în diagnosticarea și evaluarea/stadializarea hepatitelor virale cronice, autoimune, toxic-metabolice, a steatozei alcoolice

sau nonalcoolice, investigarea și diagnosticarea formațiunilor hepatice înlocuitoare de spațiu etc.

Contraindicații pentru PBH

PBH este contraindicată la pacienții cu risc crescut de sângerare, indiferent de etiologie (insuficiență hepatică, hipocoagulabilitate intrinsecă, tratament anticoagulant care nu poate fi întrerupt înainte de efectuarea PBH, trombocitopenie severă, coagulare intravasculară diseminată ș.a.), formațiuni hepatice înlocuitoare de spațiu cu risc de sângerare, infecții cutanate și/sau de țesuturi moi în zona de abord percutanat etc.

În situația în care există o contraindicație permanentă pentru efectuarea PBH, pot fi utilizate tehnici neinvazive de investigare, diagnosticare și evaluare a afecțiunii hepatice.

Accidente în cursul PBH

PBH asociază riscurile oricărei manevre invazive efectuate la nivel abdominal, de la sângerare superficială sau profundă, la perforarea organelor învecinate, infecția traiectului de puncție, durere etc. [9]. Incidența acestor accidente și/sau complicații este însă relativ scăzută, ghidurile europene specificând faptul că riscul de complicații severe este de circa 1/4 000-10 000. [10]. Evaluarea risc/beneficiu trebuie efectuată pentru fiecare pacient în parte.

Avantaje ale PBH

Principalul avantaj al PBH constă în faptul că este singura procedură care permite stabilirea unui diagnostic etiologic precis, prin prelucrarea și interpretarea fragmentului de biopsie în cadrul serviciului de anatomie patologică. Astfel, dacă fragmentul prelevat prin PBH corespunde cerințelor necesare pentru evaluarea anatomopatologică, această procedură poate stabili un diagnostic etiologic atât în hepatitele virale cronice, cât și în alte tipuri de afectări hepatice, de tip autoimun, toxic-metabolic, tezaurismoze etc.

PBH aduce informații privind caracteristicile histologice ale ficatului, permițând grading-ul necro-inflamator și staging-ul fibrozei pe baza unor scale validate pentru hepatita cronică, precum METAVIR și Scheuer (care sunt reproductibile și implică un grad mai mic de subiectivitate) și Ishak sau Knodell (care au o capacitate de discriminare mai bună). [10]. Evaluarea severității bolii și implicit a fibrozei se efectuează inclusiv la pacienții cu transaminaze persistent normale. [10]

Dezavantaje ale PBH

Dezavantajele PBH decurg din natura invazivă a tehnicii, care poate asocia o serie de riscuri/accidente ce nu pot fi neglijate. Totodată, într-un număr relativ mare de cazuri, pacientul poate avea contraindicație pentru efectuarea PBH sau poate refuza această investigație din motive personale.

Deoarece PBH se interpretează în serviciul de anatomie patologică, un dezavantaj poate consta în timpul relativ lung de procesare a specimenelor (uneori de ordinul săptămânilor), în funcție de caracteristicile tehnicilor folosite. Studii recente arată inclusiv că există riscul de variabilitate a interpretării stadiului de fibroză la PBH între observatori – în funcție de persoana care efectuează citirea lamelor. [11]

Totodată, este extrem de importantă dimensiunea fragmentului de ficat prelevat și zona din care acesta a fost extras, existând riscul să fie evaluată doar o zonă de parenchim cu un stadiu mai mare sau mai mic de fibroză (evaluare fragmentată), comparativ cu întregul ficat. Pentru fragmentele de dimensiuni mici sau prelevate necorespunzător există riscul ca rezultatul să nu poată fi eliberat de către laborator sau să nu fie concludent. Astfel de erori de prelevare pot invalida rezultatul în cazul a circa 33% din PBH. [11]

Ținând cont de natura invazivă a acestei proceduri, repetarea acesteia nu este recomandată de rutină pentru evaluare în dinamică a progresiei afectării hepatice, cu atât mai mult cu cât există și metode neinvazive performante pentru monitorizarea pe termen lung a pacienților cu hepatită cronică.

Metode neinvazive

Tehnicile neinvazive de evaluare a fibrozei includ atât metode imagistice de tip elastografie, cât și teste serologice care evaluează o serie de biomarkeri, pe baza cărora se calculează un scor care reflectă predicția stadiului de fibroză. Indiferent de metoda utilizată, fibroza este cuantificată pe baza scorului METAVIR.

Principiile metodelor neinvazive

- *Evaluare imagistică*

Ecografia este una dintre tehnicile clasice de evaluare structurală a ficatului. Ea poate da informații privind existența unei formațiuni localizate intrahepatice, dar și asupra ecogenității parenchimului hepatic, putând oferi o evaluare semicantitativă a steatozei. Ecografia clasică poate identifica semne indirecte de ciroză, însă nu poate pune diagnosticul de fibroză și nu poate stadializa fibroza.

Elastografia shear-waves. O adaptare a tehnicii ecografice permite măsurarea elasticității ficatului prin cuantificarea undelor de forfecare (*shear-waves*) generate de trimiterea unei unde ecografice focalizate la nivelul parenchimului hepatic. În prezent, această investigație se poate realiza cu ajutorul aparatului Aixplorer (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Franța). Elasticitatea ficatului determinată astfel printr-o unică

măsurătoare va fi exprimată în kilo-Pascali (kPa), stadializarea fibrozei făcându-se de la F0 la F4, în funcție de încadrarea rezultatului evaluării în intervale de fibroză predefinite. Această tehnică nu prezintă o limită superioară de cuantificare a fibrozei.

Elastografia tranzitorie unidimensională FibroScan (Echosens, Paris, Franța). O altă tehnică imagistică poate determina elasticitatea parenchimului hepatic prin intermediul inducerii unei vibrații cu frecvență de 50 MHz și cuantificarea deformării țesutului prin transformarea vitezei undei de forfecare din m/s în kPa. Pentru această tehnică este nevoie de realizarea a minim 10 măsurători în același punct, iar stadializarea (încadrarea valorii obținute în intervalele predefinite de fibroză) diferă în funcție de etiologia afectării hepatice. Limita superioară de fibroză este 75 kPa.

- *Biomarkeri serici – scoruri de fibroză*

Pornind de la studii observaționale, date clinice, paraclinice și elemente de patogenie a fibrozei hepatice, a fost identificată o serie de biomarkeri serici care, prin calcularea unui scor specific, reflectă stadiul fibrozei, gradul de activitate necro-inflamatorie sau de steatoză.

FibroTest/ActiTest. FibroTest-ul (BioPredictive SAS, Paris, Franța) permite calcularea unui scor de fibroză pe baza unor caracteristici ale pacientului de tip vârstă, sex și pe baza rezultatului unor parametri serologici precum: transaminaze (ALT), gama-glutamiltranspeptidază (GGT), bilirubină, apolipoproteina A1, haptoglobină, alfa$_2$-macroglobulină. Scorul obținut este subunitar, cuprins între 0,00 și 1,00, iar stadializarea fibrozei se face prin încadrarea rezultatului în intervalele predefinite de fibroză, de la F0 la F4. FibroTest-ul include și o componentă de tip ActiTest, calculată pe baza unui scor similar, și care reflectă gradul de activitate necro-inflamatorie, prin suprapunerea scorului subunitar obținut peste intervale predefinite, de la A0 la A3. [3,12]

FibroMax (BioPredictive SAS, Paris, Franța). Similar principiului FibroTest, se calculează un scor de fibroză pe baza unor caracteristici ale pacientului de tip vârstă, sex, plus înălțime, greutate și pe baza rezultatului unor parametri serologici precum: transaminaze (ALT), GGT, bilirubină, apolipoproteina A1, haptoglobină, alfa$_2$-macroglobulină, la care se adaugă: AST, colesterol total, trigliceride, glicemie à jeun. Scorul obținut este de asemenea subunitar, cuprins între 0,00 și 1,00, iar stadializarea fibrozei se face de asemenea de la F0 la F4 și gradarea activității necro-inflamatorii de la A0 la A3. În plus, acest panel de teste include și evaluarea steatozei hepatice globale (SteatoTest, de la S0 la S3) și a steatozei de etiologie alcoolică (AshTest, de la H0 la H3) sau nonalcoolică (NashTest, de la N0 la N1).

Alte scoruri de fibroză calculate pe baza parametrilor serici. Pe baza unui principiu similar de evaluare a caracteristicilor pacientului și de de-

terminare a valorilor serice ale anumitor biomarkeri, pot fi folosite diferite teste pentru stadializarea fibrozei și pentru evaluarea gradului de activitate necro-inflamatorie, ca, de exemplu: FibroSure, FibroMeter, Hepascore, APRI, Lok, Forn, FIB-4, Bonacini etc., fiecare dintre acestea fiind validate pentru un subset de pacienți sau pentru o anumită etiologie a afectării hepatice.

Indicații ale metodelor neinvazive de stadializare a fibrozei hepatice

Metodele neinvazive pot fi utilizate atât în screening populațional (de exemplu, pentru identificarea fibrozei hepatice de etiologie metabolică – sindrom metabolic, diabet zaharat), cât și în monitorizarea în dinamică a pacienților cu hepatite virale cronice.

Fiecare metodă de evaluare a fost validată pentru anumite etiologii ale afectării hepatice, motiv pentru care este foarte importantă alegerea individualizată a tipului de test potrivit pentru fiecare pacient.

Studii recente arată faptul că aceste metode neinvazive pot indica inclusiv prognosticul de evoluție a afectării hepatice pe termen lung, prin calcularea unor scoruri predictive pentru morbiditatea și mortalitatea la 5 ani. [13]. Totodată, aceste scoruri pot fi utilizate, alături de alți parametri, în calcularea șansei de răspuns la tratament la pacienții cu infecție VHC [14] sau la stratificarea stadiilor de evoluție a hepatitei cronice VHC [15] și VHB și la identificarea pacienților considerați „purtători inactivi" de VHB. [16]

Astfel, Poynard et al propun redefinirea stadiilor de evoluție în interpretarea fibrozei avansate, astfel: F4.1 (începând cu FibroTest 0,74 sau FibroScan 12,5 kPa) – ciroză compensată; F4.2 (începând cu FibroTest 0,85 sau FibroScan 20 kPa) – prezența varicelor esofagiene; F4.3 (începând cu FibroTest 0,95 sau FibroScan 50 kPa) – ciroză decompensată, prezența complicațiilor, carcinom hepatocelular. [15]

Contraindicații ale metodelor neinvazive de stadializare a fibrozei hepatice

Spre deosebire de PBH, metodele neinvazive asociază un număr mult mai mic de contraindicații, ele putând fi aplicate la orice pacient care poate tolera o investigație imagistică sau o recoltare de sânge venos. În schimb, este importantă evaluarea limitelor de interpretare ale acestor metode.

Limite ale metodelor neinvazive de stadializare a fibrozei hepatice

Principala limită de utilizare a metodelor neinvazive este reprezentată de aplicarea acestora în afara ariei în care au fost validate, de exemplu la pacienți cu coinfecții: VHB + VHD, VHC + HIV etc. Cu toate acestea, există o serie de studii care au în vedere extinderea spectrului de validare al acestor teste, de exemplu extinderea aplicabilității FibroMax în coinfecții virale.

Pentru tehnicile imagistice de tip elastografie *shear-waves* sau FibroScan, limitele pot fi reprezentate de caracteristicile constitutive ale pacientului, de exemplu prezența unui panicul adipos bogat la nivel abdominal sau, din contră, spații intercostale înguste, care să nu permită evaluarea țesutului hepatic cu ajutorul sondelor specifice aparatului. Din acest motiv, circa 20% din rezultate nu pot fi obținute sau nu pot fi interpretate în cazul FibroScan. În aceste cazuri se poate lua în considerare efectuarea testelor serice, de tip FibroMax.

În interpretarea rezultatelor testelor serice trebuie avută în vedere și corectitudinea efectuării investigației. De exemplu, FibroMax-ul nu trebuie recoltat și calculat pentru pacienți care au mâncat în dimineața respectivă, deoarece unul dintre parametrii de calcul este glicemia à jeun. În cazul în care oricare dintre parametrii serici înregistrează o valoare extremă, interpretarea testului poate fi pusă sub semnul întrebării și poate fi necesară o reevaluare după normalizarea analizelor de laborator.

Citoliza (inflamația) sau steatoza reprezintă factori care pot influența atât interpretarea FibroTest-ului sau FibroMax-ului (parametri de laborator în afara valorilor normale), cât și pe cea a FibroScan-ului sau a elastografiei *shear-waves* (ficat mai turgescent, a cărui elasticitate nu mai poate fi interpretată cu aceeași fiabilitate). În aceste situații, dacă este posibil, este de preferat amânarea efectuării investigației până la normalizarea testelor de laborator.

Avantaje ale metodelor neinvazive de stadializare a fibrozei hepatice

Aceste teste neinvazive sunt fiabile, ușor de realizat și au demonstrat o sensibilitate și o specificitate bună. Este importantă cunoașterea caracteristicilor, a avantajelor și a dezavantajelor fiecărui tip de test pentru a asigura aplicarea testului la categoria de pacienți la care are șansa maximă de a genera un rezultat corect. De exemplu, pentru fibroza incipientă (F0-F1), FibroMax-ul prezintă o discriminare mai bună comparativ cu metodele imagistice. Pentru fibroza avansată, F3-F4, specificitatea este similară pentru FibroMax și pentru metodele imagistice.

În cadrul tehnicilor imagistice, discriminarea în spectrul de fibroză F4 este mai bună pentru elastografia *shear-waves* decât pentru FibroScan, a cărui limită superioară de raportare este 75 kPa și al cărui principiu de funcționare nu permite evaluarea pacienților cu ascită.

La pacienții cu hepatită cronică VHC cu răspuns virusologic susținut după tratament și la pacienții cu hepatită cronică VHB cu supresie virală susținută sub tratament, este importantă evaluarea dinamică a fibrozei, pentru a putea identifica și cuantifica regresia fibrozei. Deoarece în primii ani după vindecarea infecției VHC sau după supresia infecției VHB FibroScan-ul nu poate discerne regresia fibrozei, indicația este de efectuare anuală a unui test FibroMax și de monitorizare și ținere sub

control a factorilor metabolici care ar putea duce la stagnarea sau la progresia fibrozei hepatice, chiar în absența unei injurii virale.

Dezavantaje ale metodelor neinvazive de stadializare a fibrozei hepatice

FibroMax-ul și celelalte teste serice oferă o evaluare globală a fibrozei. Ele identifică în principal fibroza hepatică, însă, deoarece acest proces de fibroză se poate constitui la nivelul oricărui organ, în prezența unei fibroze renale sau splenice, de exemplu, există riscul ca interpretarea FibroMax-ului să indice o valoare crescută care să nu reflecte doar componenta hepatică.

În ceea ce privește metodele imagistice, FibroScan-ul are o aplicabilitate limitată la pacienții cu ciroză, fiind de preferat utilizarea elastografiei *shear-waves*. În cazul imaginilor obținute la nivelul lobului stâng hepatic, doar circa 60% dintre măsurători sunt valide, rata mare de invalidare fiind o consecință a suprapunerii undelor de forfecare induse de funcția cardiacă.

Până în momentul de față, nici una dintre metodele neinvazive nu a fost validată pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu transplant hepatic.

Concluzii. În concluzie, orice test are o serie de avantaje și de dezavantaje, iar cunoașterea acestor aspecte este esențială pentru a putea recomanda efectuarea testului potrivit la categoria potrivită de pacienți și la momentul potrivit, astfel încât rezultatul investigației să fie concludent și să poată oferi o evaluare corectă pentru fiecare pacient în parte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Zardi E.M., Navarini L., Sambataro G, et al, Hepatic PPARs: their role in liver physiology, fibrosis and treatment. Curr Med Chem 2013;20:3370-96.
2. Streinu-Cercel A., Totul despre hepatite și virusurile hepatitice. Hepatitele A B C D E. Coreus Publishing, Bucharest, 2009.
3. Practice of FibroTest for hepatitis C. (Accessed at http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/view?set_language=en.)
4. Highleyman L., Franciscus A., Disease progression: What is fibrosis? 2011. (Accessed 2011 September 21, at http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Fibrosis.pdf.)
5. Chakraborty J.B., Oakley F., Walsh M.J., Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. Int J Hepatol 2012;2012:648915.
6. Bataller R., Paik Y.H., Lindquist J.N., Lemasters J.J., Brenner D.A., Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. Gastroenterology 2004;126:529-40.
7. Núñez O., Fernández-Martinez A., Majano P.L., et al, Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. Gut 2004;53:1665-72.

8. HCV Diagnostic Tools: Grading & Staging a Liver Biopsy, 2010, Vol. 2.4. (Accessed 22.08.2014, at http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/grade_stage_biopsy_2010.pdf.)
9. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B., Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335-74.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.
11. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., et al, Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002;97:2614-8.
12. Halfon P., Munteanu M., Poynard T., FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:22-39.
13. Vergniol J., Foucher J., Terrebonne E., et al, Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1970-9,9 e1-3.
14. Costa J.M., Telehin D., Munteanu M., et al, HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:204-13.
15. Poynard T., Vergniol J., Ngo Y., et al, Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest) and transient elastography (FibroScan(R). J Hepatol 2014;60:706-14.
16. Poynard T., Vergniol J., Ngo Y., et al, Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest) and elastography (FibroScan). J Hepatol 2014.

INFECȚII CARDIOVASCULARE

ENDOCARDITELE INFECȚIOASE

Egidia Miftode, Carmen Dorobăț, Mihnea Eudoxiu Hurmuzache, Isabela Loghin

Date introductive. Definiție și clasificare. Endocardita infecțioasă (EI) este definită ca infecție a suprafeței endocardului, putând afecta una sau mai multe valve, endocardul mural sau zona unui defect septal, cu producerea unei palete foarte largi de semne și simptome, prin mai multe mecanisme (emboli sterili sau septici și diverse fenomene imunologice).

Endocardita infecțioasă, boală septică cu debut brusc sau insidios, determină leziuni cardiace sau le agravează pe cele preexistente iar, în evoluția ei, poate afecta și alte organe. [1]. Această infecție sistemică particulară, cu evoluție nelimitantă are în continuare un mare impact în populația adultă și nu numai. [2]

Endocardita infecțioasă a fost descrisă pentru prima dată în 1885, de către Osler și Jacoud, ca fiind o afecțiune a pacienților cu anomalii valvulare preexistente, și anume o infecție microbiană a suprafețelor cavităților cordului, leziunea caracteristică, vegetația, fiind o masă amorfă, de mărime variabilă, formată din trombocite și fibrină, în care se pot regăsi numeroase microorganisme și puține celule inflamatorii, prinse ca într-o plasă. [3,4]

Definirea propriu-zisă a endocarditei infecțioase cuprinde două variante des întâlnite:

– descriptiv, din punct de vedere cardiologic, EI reprezintă „infecția endocardului cu prezența de microorganisme la nivelul leziunii", cu mențiunea că poate fi implicat endocardul parietal, valvular, al unor defecte septale sau un canal arterial persistent;

– din perspectiva infecționistului, EI definește acea „formă particulară de infecție sistemică cu evoluție nelimitantă, în care focarul primar de multiplicare a germenilor este endocardul". [5]

Clasificarea anterioară a endocarditei infecțioase avea la bază modul de prezentare: acut, subacut și cronic.

Clasificarea actuală include următoarele elemente:

- Activitatea bolii și rata recurențelor.
- Tipul de diagnostic (cert/posibil).
- Localizarea anatomică (stânga/dreapta) și dacă evoluează pe valve native (EVN) sau pe proteze valvulare (EPV).
- Etiologia bolii (microorganism implicat și rezultate culturi/serologie/PCR/histologie).
- Caracteristicile pacientului (vârstnic, EI nozocomială, prezența afecțiunii congenitale, toxicomanie i.v.). [6]

În ultimii ani, două importante grupuri de lucru (*American Heart Association* 2014 și *European Society of Cardiology* 2015) au încercat să elaboreze un ghid oarecum unitar (cu unele diferențe între opiniile nord-americane și europene în ce privește în special terapia), privind ansamblul posibilităților de stabilire a diagnosticului etiologic și imagistic, precum și a tratamentului medico-chirurgical. [2,7,8]

De asemenea, grupul operațional de studiu al endocarditei infecțioase din cadrul Societății Europene de Cardiologie (ESC) a încercat în ultimii ani să traseze o serie de linii directoare, oarecum consensuale, în ceea ce privește diagnosticul și terapia maladiei. [vezi Tabelul I]. [2,8]

Datele obținute în urma unor studii au fost clasificate în funcție de raportul risc/beneficiu: de clasa I, II și III și de nivel A, B, și C. [Tabelul I]

Clasificarea și definirea endocarditei infecțioase (adaptat după Habibet et al) [2]:

I. *EI în funcție de localizarea infecției* și *prezența* sau *absența materialului protetic intracardiac:*

1. EI pe valvă nativă la nivelul cordului stâng.
2. EI pe valvă protezată la nivelul cordului stâng:
   - infecție imediată la nivelul protezei valvulare: <1 an după protezare;
   - infecție tardivă la nivelul protezei valvulare: >1 an după protezare.
3. EI a cordului drept.
4. EI situată la nivelul aparatelor de stimulare cardiacă implementate (pacemaker cardiac/defribilator de cardioconversie).

II. *EI dobândită:*

1. EI asociată serviciilor medicale de îngrijire – EI nozocomială:
   - EI dezvoltată la un pacient spitalizat >48 de ore înainte de debutul semnelor și simptomelor specifice EI nonnozocomiale; semne și/simptome specifice EI apărute <48 de ore după internarea unui pacient care declară contact cu servicii medicale de îngrijire;

TABELUL I Clasificare în funcție de raportul risc/beneficiu (AHA 2014/ ESC 2015)

	CLASA I **Beneficiu >>>risc** **Proceduri/ tratamente TREBUIE urmate/ administrate**	***CLASA II***		***CLASA III*** **Proceduri nefolositoare/cost suplimentar** **Tratamente fără beneficii/ dăunătoare**
		CLASA II a **Beneficiu >>risc** **Necesită noi studii focusate** ***De preferat***	***CLASA II b*** **Beneficiu ≥risc** **Necesită noi studii cu obiective extinse și date statistice adiționale**	
NIVEL A – *nr. mare de persoane evaluate* – *date rezultate din studii clinice, randomizate sau meta-analize*	**Proceduri/ tratamente sunt folositoare/eficiente**	**Proceduri/ tratamente sunt cel mai adesea folositoare/ eficiente**		
NIVEL B – *nr. relativ limitat de persoane evaluate* – *date rezultate dintr-un singur studiu randomizat/ nerandomizat*	**Proceduri/ tratamente sunt folositoare/eficiente**	**Proceduri/ tratamente sunt cel mai adesea folositoare/ eficiente**	POATE FI LUAT ÎN CONSIDERARE	FĂRĂ BENEFICIU/ PREJUDICIU
NIVEL C – *nr. foarte limitat de persoane evaluate* – *doar consens al opiniei experților, studii de caz sau „standard of care"*	**Proceduri/ tratamente sunt folositoare/eficiente**	**Proceduri/ tratamente sunt cel mai adesea folositoare/eficiente**		

- servicii de îngrijire medicală la domiciliu sau terapie intravenoasă, hemodializă sau chimioterapie <30 de zile înainte de debutul EI;
  a) spitalizări anterioare în servicii de urgență <90 de zile înainte de debutul EI;
  b) pacient instituționalizat sau aflat în servicii de îngrijire medicală pe termen lung.

2. EI dobândită din comunitate: semne și/sau simptome specifice EI cu debut la <48 de ore după internarea unui pacient neîncadrat în criterii de infecție asociată serviciilor medicale de îngrijire.

3. EI asociată utilizării de droguri intravenoase: la un utilizator activ de droguri intravenoase fără o sursă alternativă de infecție.

III. *EI activă:*

1. EI cu sindrom febril prelungit și hemoculturi pozitive.
2. EI cu focare inflamatorii active descoperite intrachirurgical.
3. EI la un pacient aflat sub antibioterapie.
4. Evidențe histopatologice de EI activă.

IV. *Recidivă:*

1. Recădere: episoade repetate de EI cauzate de același microorganism la <6 luni de la episodul inițial.
2. Reinfecție – infecție cu un microorganism diferit: repetarea unui episod de EI cauzată de același microorganism la >6 luni de la episodul inițial. [9]

Endocarditele infecțioase rămân cu certitudine o boală emergentă, cu un profil în permanentă schimbare, care necesită o abordare coerentă a grupurilor de studiu implicate, în vederea obținerii unor rezultate utile în practică. [10]

Date epidemiologice. Noile studii au arătat că profilul epidemiologic a suferit modificări substanțiale, în special la nivelul țărilor industrializate [9], mortalitatea a scăzut, spectrul etiologic s-a extins, s-au descoperit noi clase de antibiotice, noi tehnici de laborator, de biologie moleculară, s-a dezvoltat ecocardiografia, iar, în ceea ce privește populația susceptibilă, a crescut proporția persoanelor imunocompromise și a celor cu proteze valvulare sau pacemaker, în detrimentul celor cu afecțiuni valvulare reumatice [11,10], iar numărul utilizatorilor de droguri intravenoase s-a mărit. [12]

Studiile în acest domeniu estimează că în Statele Unite ale Americii se înregistrează anual între 10 000 și 15 000 de cazuri noi de EI. [13]

Noile ghiduri prezintă incidența anuală a EI ca fiind diferită de la o țară la alta și cuprinsă între 3-10 episoade/100 000 de persoane, cu un vârf al incidenței de 14,5 episoade/persoane/an, înregistrat la grupa de vârstă 70-80 de ani. [9]

În ceea ce privește România, în prezent incidența EI rămâne ridicată, cu o medie de 3,4 cazuri la 100 000 de persoane/an, în ultimul deceniu. În anii '90, cazurile înregistrate ajungeau la un număr de 4 la 100 000 de persoane/an. [5,14]

Grupa de vârstă cea mai afectată cuprinde populația între 45-59 de ani (40% peste 50 de ani și 20% peste 60 de ani), iar grupa de vârstă a adultului tânăr (20-35 de ani) atinge o pondere de 25-30%, luând în considerare pe cei imunodeprimați (în special pacienții cu boală SIDA) și creșterea, din ultima perioadă, a numărului utilizatorilor de droguri intravenoase, iar, mai nou, a utilizatorilor de etnobotanice intravenoase. [2]

Referitor la populația pediatrică, copiii, cei sub vârsta de 10 ani, reprezintă aproximativ 10% dintre toate cazurile de EI. [15]

Etiopatogenie. Agenții etiologici implicați, de mare diversitate, variază în funcție de tipul de valvă afectată (nativă sau protezată) și de tipul infecției (nozocomială sau dobândită comunitar).

Într-un studiu prospectiv de colaborare internațională, efectuat pe 2 780 de cazuri de EI, Murdoch et al raportează date recente privind etiologia EI în diferite zone de pe glob.

Majoritatea endocarditelor infecțioase (83%) este determinată de microorganisme Gram pozitive: *Staphylococcus aureus* 31% din toate infecțiile, *stafilococi coagulazo-negativi* – 11%, *streptococi viridians* – 17%, *Streptococcus bovis* – 6%, alți *streptococi* 6%, *enterococi* – 10%. [16]

Bacteriile Gram negative din grupul HACEK *(Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, K. denitrificans)* au fost responsabile de 2% din cazurile de EI, fungii de 2%, iar EI cu hemoculturi negative au fost înregistrate în 10% din cazuri. Candida și alți fungi au fost identificați la 1-4% din endocardite, mai ales la utilizatorii de droguri intravenoase și la pacienții cu EI pe proteză valvulară (EPV). [16]

În prezent, literatura de specialitate semnalează tendința de creștere a numărului de cazuri determinate de variante nutriționale ale streptococilor *(Streptococcus defectivus, Streptococcus adjacens, Eubacterium lentum, Abiotrophia, Granulicatella),* de *Chlamydia, Legionella, Coxiella burnetii,* sau de germeni Gram negativi, fapt cauzat în principal de creșterea numărului utilizatorilor de droguri intravenoase (UDIV), incluzând și utilizarea etnobotanicelor intravenoase. [9]

Alte microorganisme implicate, descrise în literatură într-un procent redus, sunt: *Listeria, Bacillus cereus, Erisypelotrix, Corynebacterium, Propionibacterium, Lactobaccilus, Mycobacterium, Rochalymaea, Tropheryma whipplei* și *Nocardia.* Infecții mixte inclusiv cu anaerobi *(Peptococi, Bacteroides, Fusobacterium)* sunt decrise a fi rare. [17]

În funcție de etiologie și/sau teren, în practică, mai pot fi întâlnite:

– *EI fungică* determină vegetații mari stenozante și embolizante. Petele Roth, uveita, iridociclita sunt frecvente. [18]

EI fungice sunt legate mai frecvent de chirurgia pe cord deschis, valvuloplastii, UDIV, perioada neonatală, imunosupresia iatrogenă, cateterismul prelungit.

– *EI* cu *Haemophilus* apare frecvent la tineri cu prolaps de valvă mitrală.

– *EI* cu *hemoculturi negative (EIHN)* se întâlnește în peste 30% din cazuri în țara noastră. Se grevează de obicei pe valvele aortice, iar evoluția este mai severă decât în formele cu hemoculturi pozitive. [19]

În țările dezvoltate predomină germenii cu izolare extrem de dificilă: fungi, HACEK, germeni intracelulari, în general fiind vorba despre microorganisme rar implicate în etiologia EI.

În țările cu dezvoltare medie sau scăzută predomină aceiași germeni ca și în EI cu hemoculturi pozitive: coci Gram pozitivi, mai rar BGN; în acest model, problemelor mari ale laboratoarelor de microbiologie li se adaugă și frecventa automedicație antibiotică, cu riscul bine cunoscut al întârzierii identificării și izolării germenului implicat. [20]

– *Endocarditele pe proteză valvulară* pot surveni precoce la mai puțin de două luni de la manopera exploratorie sau intervenția chirurgicală, având un tablou acut, sau intermediar/tardiv, evoluând ca formă clinică subacută, fiind cel mai frecvent produse de stafilococ, bacili Gram negativi și fungi. [21]

În EI la protezați, cu forme precoce și intermediare, stafilococii coagulazo-negativi rămân principala cauză, în timp ce în formele tardive profilul etiologic nu diferă mult de cel din cursul afectării valvelor native.

– *Forme recidivante* și *recrudescențele* apar ca urmare a tratamentului insuficient, a persistenței focarelor de infecție neeradicate, metastazelor viscerale latente și scăderii rezistenței organismului.

– *Endocardita pe cord drept* afectează de regulă tricuspida și survine într-o proporție mai mare la toxicomani (consumatori de heroină) sau iatrogen. Este determinată cel mai adesea de stafilococul auriu sau de fungi și evoluează acut, cu scăderea debitului cardiac (miocardită purulentă) și cu insuficiență renală, însă are o evoluție mai favorabilă decât cea care afectează cordul stâng. În situația pacienților HIV-seropozitivi EI pe cord drept survine cu frecvență relativ egală cu EI pe cordul stâng, dacă pacientul nu este utilizator de droguri i.v. [22]

– *EI la utilizatorii de droguri intravenos (UDIV): Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil (MSSA) este cel mai frecvent întâlnit (60-70%), valva tricuspidă fiind afectată în aprox. ¾ din cazuri, ca atare un antibiotic antistafilococic trebuie întotdeauna folosit.

În funcție de prevalența locală a *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA), se pot utiliza vancomicina, rifampicina sau o fluorochinolonă. La cei dependenți de pentazocin trebuie adăugat și un antibiotic anti-Pseudomonas. La heroinomani trebuie să avem în vedere și implicarea Candidei, iar la cei cu leziuni valvulare anterioare sau afectarea cordului stâng trebuie să ne gândim și la posibili streptococi (inclusiv enterococi). [9]

În cazul utilizatorilor de droguri intravenoase care asociază și infecție HIV, se pot regăsi și patogeni mai puțin obișnuiți, ca de exemplu *Bartonella, Salmonella* sau *Listeria.*

În ceea ce privește patogenia endocarditei infecțioase subacute, condițiile necesare inițierii și localizării la nivel endocardic a infecției

presupune prezența unei leziuni valvulare sau de jet, un tromb fibrino-plachetar steril, bacteriemia tranzitorie sau persistentă și un titru sanguin înalt al anticorpilor aglutinați față de germenii bacteriei. [Fig. 1]. [23]

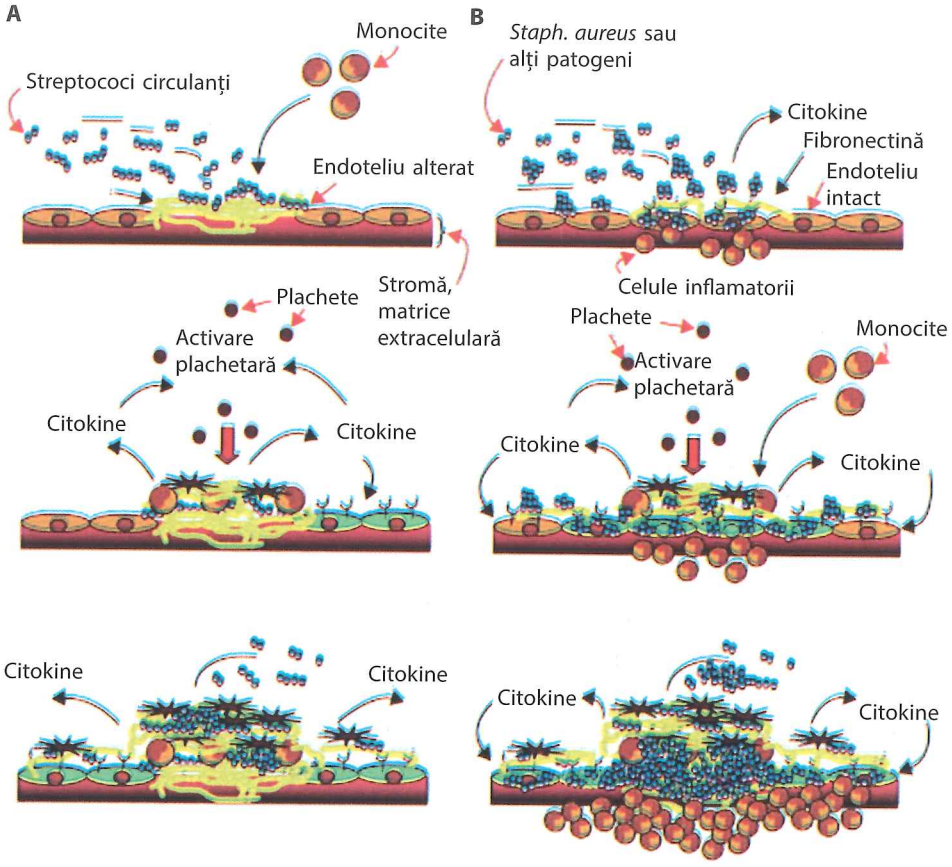

Fig. 1. Mecanismul patogenezei (adaptat după Moreillon). [28]

Poarta de intrare. Poarta de intrare are un rol important în ceea ce privește probabilitatea implicării unui anume agent etiologic, ceea ce face mai ușor abordabilă o anumită strategie terapeutică până în momentul identificării germenului implicat [Tabelul II]. [7,22]

Localizarea afectării endocardice. Cel mai frecvent afectată valvă este cea mitrală (45-50% din cazuri), urmată de valva aortică (35-39%) și cea tricuspidă (aproximativ 19%). Rareori (1,5-2%), localizarea se situează la nivelul valvei pulmonare sau extravalvular (pacemaker, sept atrial, perete ventricular, endocard mural sau cordaje tendinoase). Protezele mecanice sau biologice dezvoltă rate egale de infecție. [24,25,26]

TABELUL II Relația poartă de intrare – etiologie (după Baddour, 2015) [7]

Poarta de intrare	Agent etiologic
Dentară	Streptococi viridans, HACEK Abiotrophia defectiva Granulicatella spp. Gemella spp.
Cutanată	Stafilococi
Urinară Digestivă Genitală	BGN aerobi Enterococcus spp. Streptococi grup B (S. agalactiae) Listeria monocytogenes Neisseria gonorrhoeae
Cateter cardiovascular	Staphylococcus aureus Stafilococi coagulazo-negativi Fungi BGN aerobi Corynebacterium spp.
Utilizatori de droguri i.v.	Staphylococcus aureus Stafilococi coagulazo-negativi Streptococi β-hemolitici Fungi BGN aerobi, inclusiv Pseudomonas aeruginosa Infecții polimicrobiene
<1 an de la protezarea valvulară	Stafilococi coagulazo-negativi Staphylococcus aureus BGN aerobi Fungi Corynebacterium spp. Legionella spp.
>1 an de la protezarea valvulară	Stafilococi coagulazo-negativi Staphylococcus aureus Streptococi viridans Enterococcus spp. Fungi Corynebacterium spp.

În cazul pacienților protezați, valva aortică este cel mai frecvent implicată. Pot exista și localizări multiple, cel mai frecvent aortic și mitral (aproximativ 15%), datele din literatură indicând uneori, chiar până în 21% din cazuri, existența unei duble leziuni valvulare. [27]

Evoluția fiziopatologică include:

a) bacteriemie (nozocomială sau spontană), care aduce microorganismul la suprafața valvei;

b) aderența microorganismului și formarea de biofilm, cu interacțiuni intermicrobiene de tip quorum sensing; [28]

c) eventuala invazie a țesutului valvular. [24,29]

Factori de risc. Factorii de risc ai endocarditelor infecțioase, în studiile efectuate în ultimele 4 decenii, au fost reprezentați mai ales de leziunile valvulare degenerative și chirurgia cardiacă soldată sau nu cu protezări valvulare. [30]

Factorii de risc suplimentari pentru dezvoltarea EI necesitând profilaxie opțională sunt: vârstă înaintată, vegetații trombotice nonbacteriene, afecțiuni imunodeprimante cu hipercoagulabilitate, patologia sistemului imun, compromiterea mecanismelor locale de apărare, afecțiuni cronice bacteriemice, colonizarea masivă a colonului cu Streptococcus bovis biotip I și prezența de tumori sau maladie inflamatorie cronică intestinală.

A. Factori locali (cardiaci):

– valvulopatii reumatismale, care au dominat net până în anii '70, însă profilaxia secundară a reumatismului acut și sporirea ponderii celorlalți factori de risc au dus la scăderea implicării lor până la valori de 10-33% în țările dezvoltate; [31]

– maladiile congenitale de cord (MCC) nu sunt toate corelate cu același risc, ponderea fiind apreciată la 6-24% din totalul cazurilor, cu valori evident mai ridicate în studiile efectuate la copii;

– dispozitive antiaritmice (aproximativ 2,5-3%) [Tabelul III]. [32]

B. Factori generali (extracardiaci) [33]:

1. vârstă (peste 60-65 de ani);
2. utilizatori de droguri intravenoase;
3. vegetații nebacteriene cu potențial emboligen;
4. gazdă imunocompromisă (neoplazii, SIDA, TBC, corticoterapie, citostatice etc.);
5. risc crescut de bacteriemie prin diverse manevre/manopere invazive: cistoscopii, rezecție transuretrală de prostată, bronhoscopii, intubație traheală, endoscopii digestive, biopsii, tonsilectomie, adenoidectomie etc.; cateterismul venos și sondajul urinar de lungă durată [34,35]; intervenții chirurgicale și obstetricale dificile, cu concomitență infecțioasă; infecții ale plăgilor postoperatorii; transplant de organe; extracții dentare, periaj dentar, chirurgie periodontală [36,37]; infecții nozocomiale; diabet zaharat; pacienți dializați cronic; ciroză hepatică; boli de colagen; dilatație esofagiană sau scleroterapia varicelor esofagiene; explorarea obstrucțiilor de căi biliare (ERCP); litotriție.

Clasificare din punct de vedere al gradului de risc:

Risc relativ înalt: proteze valvulare cardiace; antecedente de endocardită bacteriană; boli cardiace cianogene congenitale; persistența canalului arterial; insuficiență aortică; stenoză aortică; insuficiență mitrală; boală mitrală; defect septal ventricular; coarctație de aortă; refacerea chirurgicală a leziunilor cardiace cu anomalii hemodinamice reziduale.

TABELUL III Factori cardiaci cu risc înalt de apariție a EI (adaptat după Habib și Nishimura, et al) [2,8]

Recomandări de profilaxie	Clasa	Nivelul
1. Pacienți cu proteză valvulară sau material protetic utilizat pentru repararea valvulară 2. Pacienți cu EI în antecedente 3. Pacienți cu boală congenitală de cord • boală congenitală cianotică, fără reparație chirurgicală sau cu defecte reziduale, șunturi paliative • boală congenitală de cord cu reparare completă pe bază de material protetic, prin chirurgie sau tehnică percutanată în maxim 6 luni de la procedură • persistența defectului rezidual la locul implantării materialului protetic sau dispozitiv plasat prin chirurgie cardiacă sau tehnică percutanată	IIa	C
Profilaxia antibiotică nu se mai recomandă în alte valvulopatii sau boli congenitale ale cordului	III	C

Risc intermediar:

• prolaps de valvă mitrală cu regurgitare; stenoză mitrală pură; boli ale valvei tricuspide; stenoză pulmonară; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; tricuspidie aortică sau scleroză aortică calcificată cu anomalii hemodinamice minime; boli valvulare degenerative la vârstnici; refacerea chirurgicală a leziunilor intracardiace cu sau fără tulburări hemodinamice la mai puțin de 6 luni de la operație.

Risc scăzut sau neglijabil:

• prolaps de valvă mitrală fără regurgitare; regurgitări valvulare descoperite ecografic fără anomalii structurale; defect septal izolat; plăci aterosclerotice; refacerea chirurgicală a leziunilor intracardiace cu sau fără tulburări hemodinamice minime la peste 6 luni de la operație.

În funcție de procedurile/manevrele invazive, riscul de bacteriemie diferă în limite largi de la un caz la altul, aspect reliefat în tabelul IV.

Diagnostic. Complexitatea situațiilor impune ca, la luarea unei decizii care vizează EI, să se țină cont de numeroși parametri (poartă de intrare, teren, evoluție etc.). [38]

În ultima perioadă, abordarea EI presupune o echipă multidisciplinară care include cel puțin un medic infecționist, un cardiolog și un chirurg cardiovascular. [28]

Diagnosticul de EI implică un complex de date clinice, de laborator și ecocardiografice.

Diagnosticul bacteriologic constă în evidențierea agentului etiologic în hemoculturi (sunt recomandate 3 prelevări), iar ecocardiografia transtoracică (ETT) și/sau transesofagiană (ETE) efectuate în dinamică permit afirmarea certă a modificărilor valvulare. [39,40]

TABELUL IV Corelația între tipul de procedură/manoperă invazivă și riscul bacteriemic, implicit al dezvoltării EI (Nishimura, 2014) [8]

Procedura/Manopera	Riscul bacteriemic (%)
Stomatologie	
- extracții dentare	18-85
- periaj dentar	0-26
- chirurgie periodontală	32-88
Aparat respirator	
- bronhoscopie	15
- amigdalectomie	28-38
- intubație traheală	16-18
Aparat digestiv	
- endoscopie gastroduodenală	8-12
- colonoscopie	9-11
- puncție biopsie hepatică	3-13
Aparat urinar	
- cateterism vezical/cistoscopie	8-17
- rezecție transuretrală de prostată	12-46
Aparat genital	
- naștere pe căi naturale	0-11

Criteriile actuale [2,7,41,42] pentru diagnosticul de endocardită infecțioasă cuprind:

I. Criterii majore:

- *Hemoculturi pozitive* (HC):
  - Microorganisme frecvent întâlnite izolate din 2 HC separate: streptococi viridans, Sreptococcus bovis, grupul HACEK, Staphylococcus aureus;
  - Enterococcus spp. comunitar – în absența unui focar primar, sau
  - alte microrganisme izolate:
    - ➤ ≥2 HC pozitive din probe prelevate la intervale de >12 ore; sau
    - ➤ toate 3 sau ≥4 HC separate (cu prima și ultima la interval de ≥1 oră)

    sau
  - o singură hemocultură pozitivă pentru Coxiella burnetii sau anticorpi de tip IgG >1/800.
- *Examen ecocardiografic sugestiv* pentru EI:
  - vegetație;
  - abces, pseudoanevrism intracardiac;
  - perforație valvulară;
  - o dehiscență parțială, de apariție recentă, a protezei valvulare.
- Anomalii la nivelul zonei de implantare a valvei protetice detectate prin *18F-FDG PET/CT* (18F-fluorodezoxiglucoză – FDG,

positron emission tomography – PET/CT) (doar dacă durata de la implantare este de >3 luni) sau prin *SPECT/CT* cu leucocite radiomarcate (single photon emission CT).
- Leziuni paravalvulare cardiace evidențiate prin CT.

II. Criterii minore:

1. Condiții cardiace predispozante, utilizarea de droguri i.v.
2. Febră >38°C.
3. Fenomene vasculare, emboli arteriali mari, infarcte pulmonare septice, anevrisme infecțioase, hemoragii intracraniene/conjunctivale, leziuni Janeway.
4. Manifestări imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid.
5. Date microbiologice: o hemocultură pozitivă, dovezi serologice ale unei infecții acute cu un germen posibil a fi implicat în etiologia endocarditei.

În diferite studii s-a constatat o frecvență mai mare a suflurilor nou apărute (63%), a semnelor periferice (leziuni Janeway, noduli Osler, pete Roth) (28%), și a emboliilor la nivelul SNC în EPV cu debut tardiv, >2 luni, față de cea precoce.

Criteriile mai sus menționate oferă trei categorii de diagnostic pentru endocardită:

A. ***Diagnostic cert*** de endocardită infecțioasă; diagnosticul a fost documentat:

♦ *anatomo-patologic/microbiologic:*
- vegetații sau abcese intracardiace confirmate prin examen histopatologic;
- documentarea prin culturi sau examen histopatologic al microorganismului în vegetație;

♦ *clinic:*
- 2 criterii majore sau
- 1 criteriu major și 3 criterii minore sau
- 5 criterii minore.

B. ***Endocardită infecțioasă „posibilă":***
- 1 criteriu major și 1 criteriu minor;
- 3 criterii minore.

C. ***Cazuri la care diagnosticul de endocardită este exclus:***

1. s-a stabilit un alt diagnostic;
2. simptomele bolii s-au remis după <4 zile de tratament cu antibiotice;
3. absența leziunilor sugestive pentru endocardită constatată în cursul intervenției chirurgicale sau la autopsie, în cazul unei terapii cu antibiotice de <4 zile;
4. absența altor criterii sugestive pentru endocardită infecțioasă.

Ghidul european pentru managementul EI vine cu noi propuneri [2] la criteriile de diagnostic Durack/Duke utilizate până în prezent:

• Identificarea unei leziuni paravalvulare prin CT cardiacă trebuie considerată ***criteriu major.***

• În caz de suspiciune de EI pe valve protetice, o anomalie la locul de implantare detectată prin 18F-FDG PET/CT (doar dacă proteza a fost implantată de 3 luni) sau cu SPECT/CT cu leucocite radiomarcate trebuie considerată ***criteriu major.***

• Identificarea unui eveniment embolic recent sau a anevrismelor infecțioase doar prin metode imagistice (eveniment silențios) trebuie considerată ***criteriu minor.***

Manifestări clinice. Numeroase simptome prezente în endocarditele infecțioase pot simula atingerea altor organe decât cordul:

- cefaleea, curbatura, starea de rău, simptomele respiratorii evocând gripa;
- febra, tusea, scăderea ponderală, astenia, durerile toracice, hemoptizia – simulând tuberculoza;
- febra, artralgiile sau artritele sugerând RAA;
- diareea, febra, cefaleea, somnolența – simptome sugestive pentru febra tifoidă;
- febra și durerile în hipocondrul drept – compatibile cu o infecție subdiafragmatică;
- febra, durerile abdominale și simptomele urinare cu sau fără hematurie;
- febra asociată frisoanelor intermitente, orientând diagnosticul către o infecție urinară sau paludism;
- vărsăturile, jena postprandială, anorexia – evocatoare de cancer gastric sau sindrom apendicular.

Alte modalități de debut al endocarditelor infecțioase se datorează complicațiilor:

1. *Complicații embolice:* hemiplegia prin ocluzia arterei silviene; meningita acută cu LCR steril; manifestări evocând encefalita acută; durerile abdominale brutale datorate unui infarct renal sau splenic; hematuria – consecința unor mici infarcte renale, a unei nefrite interstițiale sau a unei glomerulonefrite difuze; cecitatea unilaterală instalată brutal prin ocluzia arterei centrale a retinei; infarctul de miocard prin embolia unei artere coronare etc.

2. *Dezordinile imunologice:* nefrită interstițială, artralgii sau artrite.

3. *Lombalgiile* constituie o modalitate frecventă de debut.

4. La toxicomanii i.v., manifestările cele mai frecvente sunt consecința unor embolii pulmonare repetate datorită atingerii tricuspidiene și ocluziei unei artere majore (de regulă, a unui membru inferior).

Simptomele și semnele EPV sunt, în general, similare cu cele întâlnite în endocardita pe valvă nativă, exceptând semnele de disfuncție valvulară și afectare miocardică, care sunt mai frecvente în cazul EPV.

Intricarea manifestărilor legate de actul operator sau de complicațiile acestuia cu manifestările endocarditei face ca „EPV precoce" să fie mai dificil de diagnosticat. [2,7,28,38]

Diagnostic microbiologic și imagistic. Stabilirea diagnosticului de EI se face pe baza datelor clinice, microbiologice, ecocardiografice și, eventual, histopatologice.

I. ***Examene microbiologice:***

a. Hemocultura (HC) este principala metodă de determinare a etiologiei EI. Hemoculturile negative pot fi datorate antibioterapiei anterioare, infecției cu cocobacili Gram negativi, cu C. burnetii, Legionella și uneori infecțiilor fungice.

Cultura țesutului valvular este utilă în cazul rezecțiilor valvulare.

b. *Examenele serologice* permit identificarea C. burnetii, Bartonella spp., Chlamydophila spp., Brucella spp., Mycoplasma spp. și Legionella pneumophila.

c. *Examenul histopatologic* crește șansele de diagnostic în cazul valvelor rezecate, prin utilizarea unor colorații speciale, și permite evidențierea unor germeni ca streptococi, stafilococi, Bartonella spp., T. whipplei, C. burnetii și fungi.

d. *PCR (polymerase chain reaction),* independent de cultură, a adus în prezent îmbunătățiri diagnosticului bacteriologic, în special în cazul microorganismelor fastidioase, cu ritm lent de creștere și/sau necultivabile (Bartonella spp., T. whipplei și C. burnetii), dar și în cazul patogenilor care nu pun probleme de cultivare, cum ar fi streptococi, stafilococi, permițând evidențierea acestor patogeni în sânge (cu sensibilitate mai redusă) și în valvele cardiace. [43]

e. *Examenul imunohistologic* – prin utilizarea anticorpilor specifici monoclonali sau policlonali, constituie o metodă care permite detectarea antigenelor de Bartonella spp., T. whipplei și C. burnetii în țesutul valvular. [28]

f. Metode în curs de validare, aflate în stadiul de studii, dar care promit o creștere a sensibilității diagnosticului sunt:

– *Autoimunohistochimia* – utilizează o metodă bazată pe peroxidază, cu serul pacientului ca sursă de anticorpi împotriva patogenilor Bartonella spp., T. whipplei și C. burnetii în țesutul valvular. [44]

– *Semnătura genetică a gazdei* prin care se analizează răspunsul inflamator al gazdei – care poate fi specific pentru un anumit patogen. [45]

II. ***Diagnostic ecocardiografic.*** Examenul ecocardiografic trebuie efectuat la toți pacienții la care se suspectează o EI, acest examen per-

mițând detectarea vegetațiilor, abceselor paravalvulare și miocardice, dehiscenței protezei și regurgitării paravalvulare a sângelui.

Ecografia transtoracică (TTE) are sensibilitate variabilă (17-36%), cea mai mare fiind în cazul EI a cordului drept (datorită proximității valvei tricuspide și a pulmonarelor cu peretele toracic). [28]

Ecografia transesofagiană (TEE) are o sensibilitate mai mare decât TTE pentru detectarea vegetațiilor și a altor manifestări intracardiace, cele două tipuri de explorări fiind examene complementare. Ecografia transesofagiană este recomandată de primo-intenție la persoanele obeze și la pacienți cu proteze valvulare, catalogați cel puțin cu EI „posibilă" pe baza criteriilor clinice sau la cei cu EI complicată prin abces perivalvular; ecografia transtoracică este examenul de primo-intenție pentru restul pacienților. [28]

Ghidul 2015 *European Society of Cardiology* [2], contrar celui american [7], recomandă efectuarea TEE la toate cazurile și la cele cu rezultate pozitive la TTE, pentru a detecta eventuale complicații locale valvulare, cum ar fi abcesele sau fistulele, în timp ce Ghidul american recomandă și TEE doar la cei cu risc crescut pentru complicații.

Deoarece examenul ecografic poate fi negativ dacă este efectuat precoce în cursul bolii, este necesară repetarea acestuia după câteva zile; se recomandă, de asemenea, la toți pacienții cu sepsis cu Staphylococcus aureus. [28]. Dacă se constată prezența unor factori de risc pentru EI: fenomene embolice, pacemaker, valve protetice, EI în antecedente sau utilizarea de droguri intravenoase – trebuie efectuată o TEE. [46]

III. ***Electrocardiograma*** este utilă în diagnosticul tulburărilor de conducere, revelatoare ale unor abcese septale, iar cateterismul cardiac și angiografia permit evidențierea unor patologii asociate EPV.

IV. ***Examenul Doppler*** bidimensional evaluează mărimea cavităților cardiace, dehiscența valvelor, funcția ventriculară, prezența fistulelor, fluxul sanguin, elemente care permit aprecierea funcției protezei valvulare.

V. CT cardiacă permite identificarea unei leziuni paravalvulare.

VI. ***18F-FDG PET/CT*** (18F-fluorodezoxiglucoză – FDG, positron emission tomography – PET/CT) (doar dacă durata de la implantarea protezei este de >3 luni) sau ***SPECT/CT*** cu leucocite radiomarcate (single photon emission CT) permite evidențierea anomaliilor la nivelul zonei de implantare a valvei protetice. [2]

Forme clinice. Formele clasice includ EI subacute și acute.

E.I. subacută:

– aproximativ 3-15% din pacienții cu această formă (în mod special vârstnici sau cu boli cronice) sunt afebrili sau subfebrili, având o auscultație cardiacă sugestivă în aproape 99% din cazuri, astfel încât lipsa acesteia trebuie să ne pună problema reconsiderării diagnosticului.

Excepția majoră o reprezintă EI pe cord drept, în care doar aproximativ o treime din pacienți au auscultație cardiacă modificată;

– leziunile periferice sunt regăsite în aproximativ 21% din cazuri, comparativ cu 85% în era preantibiotică (adesea peteșii la nivel palpebral, pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor, pe toracele și abdomenul anterior sau la nivelul mucoasei orale și a palatului moale);

– hemoragiile subunghiale pot fi cauzate de traumatisme de la locul de muncă, mai frecvent decât infecția valvulară, mai ales atunci când nu se extind pe întreaga suprafață a unghiilor;

– nodulii Osler – colorați de la roșu la purpuriu, se localizează primar la nivelul falangelor terminale și al eminenței tenare și hipotenare. Apariția lor este adesea precedată de o durere neuropatică, cu durabilitate de la câteva ore la câteva zile. Mecanismul de apariție este probabil determinat de imunocomplexe circulante, fiind descriși și în cursul unor vasculite noninfecțioase;

– degetele hipocratice se regăseau înainte în aproape toate cazurile, actualmente întâlnindu-se în doar 10% din cazuri, mai ales la cei cu EI netratată;

– artrita asociată acestei forme este asimetrică și limitată la 1-3 articulații, asemănându-se clinic cu cea din artrita reumatoidă, sindromul Reiter sau boala Lyme, lichidul articular fiind de obicei steril;

– splenomegalia apare frecvent la pacienți cu evoluție de lungă durată a bolii, putând persista mult timp, chiar și după o terapie favorabilă. [47]

EI acută:

– în aproximativ o treime din cazuri, la auscultația cordului nu se remarcă nimic deosebit. Atunci când există zgomote patologice, cel mai frecvent se întâlnește murmurul de regurgitare aortică. Întrucât debutul este brutal, ventriculul stâng nu are timp să se dilate și, din acest motiv, insuficiența valvulară este aproape nesemnificativă;

– febra este întotdeauna prezentă (38-40 de grade);

– leziunile Janeway, macule eritematoase neregulate, nedureroase (1-4 mm) se localizează frecvent tenar și hipotenar, sugerând o vasculită infecțioasă datorată Staphylococcus aureus;

– artrita monoarticulară septică acută are cauza uzuală infecția cu Staphylococcus aureus;

– meningita purulentă se regăsește mai frecvent la pacienții cu EI acută comparativ cu forma aseptică, des întâlnită în varianta subacută a bolii. Complicațiile neurologice sunt aproximativ similare în cele două forme de boală. [47]

Alte forme clinice:

– *EI a copilului:* este rară și survine de regulă pe fondul unei cardiopatii congenitale, fiind frecvent produsă de stafilococ și Candida, pon-

derea streptococilor fiind în scădere. Letalitatea în aceste cazuri a fost evaluată la 10-19% în studiile occidentale și de aproximativ 27% în modelul auster, decalajul înregistrat nefiind mare datorită subdiagnosticării EI la copil în țările sărace, precum și a decesului celor cu maladii congenitale de cord, înainte de a dezvolta o infecție endocardică. Recurențele la copil se întâlnesc în 9-10% din cazuri, ponderea mult sporită a grupei de vârstă sub 2 ani în țările occidentale fiind determinată de cauze nozocomiale și de numărul crescut de intervenții chirurgicale în vederea remedierii unor maladii congenitale ale cordului.

– *EI la femeia gravidă:* se aseamănă cu o endocardită obișnuită, dar există riscul infectării fătului, punctul de plecare fiind adesea un sepsis pelvin. [48]

– *EI la vârstnici:* evoluează torpid, cu febră discretă și alterarea marcată a stării generale. Frecvența mai mare se regăsește în modelul occidental, unde creșterea speranței medii de viață și invazivitatea practicii medicale au ajuns să determine ca aproximativ 60% din cazurile de EI să intereseze pacienți cu vârsta peste 60 de ani; de altfel, riscul apariției la cei peste 65 de ani este de 8-9 ori mai mare decât la celelalte grupe de vârstă. [50]. Evoluția este de obicei severă, letalitatea fiind situată între 28 și 45%, cu un risc relativ de 2,2-2,3 în raport cu pacienții sub 50 de ani. Etiologia cel mai adesea implicată este reprezentată în ordine de enterococi, Streptococcus bovis (peste 40%), stafilococi (23-30%). Factorii favorizanți cel mai frecvent întâlniți sunt leziuni valvulare degenerative și protezele valvulare, precum și afecțiuni debilitante concomitente. Localizarea cea mai frecventă este pe cordul stâng, valva mitrală fiind cel mai des interesată. Tabloul clinic este adesea necaracteristic, datorită reactivității scăzute a organismului, cu diminuarea intensității răspunsului inflamator (ex. febra întâlnită doar în 60-70% din cazuri). În schimb, deteriorarea hemodinamică și un anumit grad de stare confuzională apar mult mai frecvent decât la tineri. Din acest motiv, se întregistrează adesea erori de diagnostic inițial sau chiar ignorarea unor cazuri cu EI. Letalitatea crescută are ca explicație principală și prudența excesivă în stabilirea oportunității intervenției chirurgicale. [49,50]

– *EI asociate unor afecțiuni digestive:* corelația inițială cu neoplasmul de colon s-a extins ulterior și la alte afecțiuni inflamatorii cronice ale intestinului (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, enterocolita necrozantă a sugarului). Din punct de vedere etiologic, sunt implicați aproape exclusiv streptococi de grup D (enterococi, S. bovis) și mult mai rar Clostridium spp. De aceea, apariția unei EI cu o asemenea etiologie la pacienți fără o afecțiune cardiacă preexistentă ridică suspiciunea de neoplasm sau afecțiune inflamatorie cronică colonică. [51]. Acestea cresc permeabilitatea mucoasei intestinale, favorizând bacteriemii semnificative,

acest lucru întâmplându-se frecvent și în cazul tehnicilor invazive de diagnostic sau terapie imunosupresoare.

– *EI pe teren deficitar:* apare la toxicomani, dializați, imunodeprimați și este determinată, de obicei, de stafilococ, germeni Gram negativi și fungi;

• EI la UDIV: Staphylococcus aureus meticilino-sensibil (MSSA) este cel mai frecvent întâlnit (60-70%), tricuspida fiind afectată în aproximativ ¾ din cazuri, ca atare, un antibiotic antistafilococic trebuie întotdeauna folosit. În funcție de prevalența locală a MRSA, se pot utiliza vancomicina, rifampicina sau o fluorochinolonă. [2,52]. La cei dependenți de pentazocin trebuie adăugat și un antibiotic anti-Pseudomonas. [53]. La heroinomani, acoperirea trebuie să includă și Candida, iar la cei cu leziuni valvulare anterioare sau afectarea cordului stâng trebuie să ne gândim și la posibili streptococi (inclusiv enterococi). În 80-85% din cazuri sunt afectați tineri sub 30 de ani, deoarece infecția mixtă este mult mai frecventă decât în celelalte EI, etiologia plurimicrobiană îngreunează tratamentul, fiind un factor cert de supraletalitate. [54]. Există adesea o corelație între utilizarea regulată de droguri și creșterea portajului cutanat și/sau nazal pentru stafilococ.

Frecvent întâlnim și afectare plurivalvulară (mai ales cu Pseudomonas). [55]. Pneumoniile, pancreatita sau supradozajul cresc gravitatea bolii. Interesant, în infecția HIV (cu excepția stadiilor terminale cu CD4 sub 100/mm^3) EI este rară. Boala evoluează în mod frecvent acut, asociind adesea pericardită, insuficiență cardiacă, abcese intramiocardice și embolii sistemice de dimensiuni mari (peste 2 cm, Candida și Serratia). Recidivele sunt mult mai frecvente decât în alte EI, tratamentul chirurgical fiind preferat – atunci când este posibil – prin efectuarea unei excizii valvulare fără protezare. Letalitatea este mai redusă decât cea globală în EI, însă recidivele fac ca supraviețuirea la 10 ani să fie de 15-20%.

– *EI fungică:* determină vegetații mari, stenozante și embolizante. Petele Roth, uveita, iridociclita sunt frecvente. [56]

– *EI cu hemoculturi negative* (EIHN): se întâlnește în peste 30-35% din cazuri în țara noastră. Se grevează de obicei pe valvele aortice, iar evoluția este mai severă decât în formele cu hemoculturi pozitive [57,58,2]. Această formă de endocardită este definită de următoarele situații:

• începerea tratamentului cu antibiotice înaintea recoltării hemoculturilor;

• condițiile de creștere deosebite, creșterea lentă a anumitor bacterii: Brucella spp., C. burnetii, Mycoplasma spp., Legionella spp., Bartonella spp.;

• asocierea unor afecțiuni, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), mixomul atrial;

• etiologia rară.

– *EI nozocomială:* reprezintă tributul plătit progresului realizat prin tehnologizarea medicinei;

• frecvența în creștere explozivă (15-35% din totalul EI) în ultimele două decenii;

• letalitatea uneori extrem de crescută (40-56%) în studii pe loturi de pacienți asemănători, în care letalitatea globală prin EI era de 15-18%;

• evoluția este determinată de terenul fragil al pacienților și rezistența la tratament a germenilor implicați;

• o profilaxie efectuată corect ar putea evita până la 70% din cazuri;

• etiologia cea mai frecventă este stafilococică (56-80% din cazuri), remarcându-se o scădere a ponderii celor coagulazo-negativi, urmată de etiologia streptococică (12-20%, în special enterococi) și de cea fungică (8-10%);

• tulpinile izolate sunt adesea multirezistente, făcând alegerea terapiei dificilă;

• deteriorările hemodinamice și posibila apariție a șocului sunt de 2,5-3 ori mai frecvente decât în alte EI. Coexistența și a altor situsuri septice sau diagnosticul întârziat fac ca și prognosticul să fie și mai nefavorabil.

– *Endocarditele protezelor valvulare:* pot surveni precoce la mai puțin de două luni de la manopera exploratorie sau intervenția chirurgicală, cu un tablou acut sau intermediar/tardiv, evoluând ca formă clinică subacută, fiind mai frecvent produse de către stafilococ, bacili Gram negativi și fungi. Analog acestora sunt și infecțiile de pacemaker sau cardiodefibrilatoare, care, deși rare, sunt extrem de severe, 75% având etiologie stafilococică (atât coagulazo-pozitiv, cât și negativ). [59]

– *Forme recidivante și recrudescențe:* apar ca urmare a tratamentului insuficient, persistenței focarelor de infecție neeradicate, metastazelor viscerale latente și scăderii rezistenței organismului.

– *Endocardita pe cord drept:* afectează de regulă tricuspida și survine la toxicomani (consumatori de heroină) sau iatrogen. Este determinată de stafilococul auriu sau de fungi și evoluează acut, cu scăderea debitului cardiac (miocardită purulentă) și cu insuficiență renală, însă are o evoluție mai favorabilă decât cea care afectează cordul stâng. [60]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al endocarditei infecțioase se poate face cu o multitudine de afecțiuni cu tablou clinic asemănător:

A. *Reumatismul articular acut:*

- Manifestările clinice întâlnite sunt:
  – poliartrită cu prinderea saltatorie a articulațiilor mari;
  – miocardită; pericardită; endocardită.
- Datele paraclinice arată: ASLO ≥350 UI; VSH, proteina C reactivă (CRP), fibrinogen crescute mult; leucocitoză moderată, hemoculturi negative, complement seric normal, reacția Waaler-Rose normală, alfa$_1$ și alfa$_2$-globuline crescute.

- Examenul ecografic nu evidențiază vegetații și nici leziuni valvulare; scade fracția de ejecție în caz de miocardită. [1]

B. *Endocardita trombotică nebacteriană (ETNB):*
- Clinic: afecțiunea apare în special la valvulopații afebrili, cu embolii repetate, cu embolii sistemice și tulburări hemodinamice.
- Paraclinic: absența contextului infecțios: hemoculturile sunt negative, reacția Waaler-Rose este negativă, VSH, CRP și leucocitele sunt normale.
- Examenul ecografic evidențiază leziuni valvulare sau parietale vechi (în diferite stadii de evoluție) sau noi. [1,8]

C. *Mixomul cardiac:*
- Clinic: febră de origine nedeterminată, embolii sistemice, sincopă sau moarte subită.
- Paraclinic:
  - fonocardiograma evidențiază sufluri sistolice sau diastolice variabile ca intensitate, zgomot 1 întârziat;
  - CT cardiacă cu vizualizarea celor 4 camere;
  - ecocardiografia (TTE, TEE) evidențiază tumora.

D. *Lupusul eritematos sistemic:*
- Manifestările clinice: febră oscilantă, anemie, pericardită (dureri toracice, frecătură pericardică), sufluri sistolo-diastolice la focarul mitral, endocardită, miocardită (tahicardie, galop). Din punct de vedere paraclinic sunt prezenți: anticorpi antinucleari, celule lupice, anticorpi ADN, hipocomplementemie, afectare plurivisceralâ (pleuropericardită, sindrom nefrotic), anemie, leucopenie, limfopenie, microhematurie. La examenul ecografic se pot întâlni modificări valvulare, vegetații sau pericardită. [1].

E. *Boli infecțioase:* produse de: rickettsii (Coxiella burnetii), Chlamydia, Mycoplasma.
- Acestea au ca manifestări clinice următoarele: febră 38-40°C, frisoane, tulburări neurologice, tulburări respiratorii, tahicardie, galop, hipotensiune arterială, miocardită, endocardită (apariția de sufluri noi), erupții cutanate maculoeritematoase, tulburări digestive.
- Din punct de vedere paraclinic sunt prezente: anemie microcitară, leucocite sanguine normale, VSH și proteina C reactivă crescute, reacții serologice specifice în funcție de agentul etiologic; se fac culturi din secreții nazofaringiene și din sânge.

F. *Alte afecțiuni* care ar putea face subiectul diagnosticului diferențial în EI, ar fi:
- boala Lyme;

- artritele reactive;
- polimialgia reumatică;
- sindromul antifosfolipidic. [22]

Tratament. Conform ghidurilor, un tratament de succes al endocarditei infecțioase se bazează pe eradicarea agentului implicat prin antibioterapie. Chirurgia contribuie la eliminarea materialului infectat, drenarea abceselor și protezare valvulară în cazul nesterilizării vegetațiilor, urmărindu-se îndepărtarea sursei unor embolii septice. [5,9]

Antibioterapia urmărește sterilizarea vegetațiilor și a altor focare infecțioase concomitente. Opțiunea terapeutică antimicrobiană se bazează pe principiile:

– asocierea antibioticelor bactericide sinergice prevalând asupra monoterapiei și bacteriostaticelor, cu respectarea conceptului căii de administrare optime, cea parenterală fiind preferată;

– ritmul de administrare și doza folosită trebuie să corespundă cu tipul antibioticului ales;

– durata tratamentului este adesea mai mare decât în alte infecții produse de aceiași germeni, datorită dificultății sterilizării vegetațiilor.

Infecția este dificil de eradicat în condițiile unor particularități ale acesteia: inoculum bacterian mare, cu rată de creștere lentă în cadrul biofilmului, cu activitate metabolică scăzută a microorganismelor implicate.

Penetrarea redusă a unor antibiotice în vegetații sau legarea în proporții mari a antibioticelor de proteinele serice determină particularități de farmacocinetică și farmacodinamie de care trebuie ținut cont în alegerea schemei optime de antibiotice. [7]

Complexitatea situațiilor impune ca, la luarea unei decizii care vizează EI, să se țină cont de numeroși parametri (poartă de intrare, teren, evoluție etc.). [38]

În ultima perioadă, abordarea EI presupune o echipă multidisciplinară care include cel puțin un medic infecționist, un cardiolog și un chirurg cardiovascular. [28]

Forurile de experți au ajuns la un consens pentru cea mai mare parte a situațiilor privind terapia cu antibiotice, cu excepția EI stafilococice și în cazul tratamentului empiric al EI. [2]

Dacă există suspiciunea de EI, nu se justifică inițierea tratamentului fără a fi prelevate minimum 3 perechi de HC și, eventual, prelevări din situsurile infecțioase secundare (ex. artrită). Antibioterapia va fi ulterior adaptată în funcție de rezultatele microbiologice. [38]

Durata terapiei antimicrobiene [2,7] se calculează, în general, de la prima zi în care hemoculturile sunt negative, iar acestea se prelevă la fiecare 24-72 de ore până se demonstrează negativarea.

Noutățile aduse de ghidurile pentru managementul EI [2,7] sunt următoarele:

- S-au schimbat indicațiile și pattern-ul de utilizare a aminoglicozidelor. Nu mai sunt recomandate în EI pe valve native (nu s-a demonstrat beneficiul clinic, pot crește toxicitatea renală).
- Dacă aminoglicozidele sunt indicate pentru alte situații, atunci acestea trebuie administrate într-o singură doză (scade toxicitatea renală), conform Ghidului european. În Ghidul american este specificată necesitatea administrării gentamicinei în 3 prize/zi. [7]
- Pentru EI cu Enterococcus rezistent la penicilină, aminoglicozide și vancomicină: se recomandă linezolid și doze mari de daptomicină monoterapie sau cu un β-lactam. [28]
- Daptomicina: se administrează întotdeauna în doze mari (≥10 mg/kg/zi) și în asociere.
- Rifampicina este indicată în toate EI pe valvă protetică, de la început sau după 48 de ore de antibioterapie.

Scheme terapeutice indicate în endocardita infecțioasă [Tabelele V, VI, VII, VIII, IX]

În condițiile în care rata Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (MRSA) în România este >50% se impune administarea de la început a unor antibiotice active față de acest patogen. [61,62]

Pentru EI asociate îngrijirilor medicale, dacă prevalența MRSA >5%, anumite grupuri de experți recomandă oxacilină + vancomicină până la obținerea antibiogramei. [38]

TABELUL V Tratamentul de primo-intenție al EI acute, forma severă, înainte de identificarea agentului patogen (cu HC negative) (după Habib, Baddour) [2,7]

Antibiotic	Doză	Durată
EI pe VN sau EI tardivă pe PV (la ≥2 luni postoperator)		
Vancomicină	30-60 mg/kg sau 2 g/zi	4-6 săpt.
PLUS		
Gentamicină ±	3 mg/kg corp/zi	2 săpt.
Ciprofloxacin	400-600 mg/zi	
EI precoce pe PV (la ≤2 luni postoperator) sau EI asociată îngrijirilor medicale		
Vancomicină	30-60 mg/kg/zi	6 săpt.
PLUS		
Gentamicină	3 mg/kg corp/zi i.v. sau i.m. în 1 doză	
PLUS		
Rifampicină	900-1 200 mg/zi i.v. sau p.o. în 2-3 doze; se începe cu 3-5 zile mai târziu decât vanco- și gentamicina	

VN = Valvă nativă; PV = Proteză valvulară. [2,7]

TABELUL VI Endocardita cu Streptococcus viridans, Streptococcus bovis

Antibiotic	Doză	Durată	
		VN	PV
S. viridans, S. bovis – sensibili la penicilină G (CMI ≤0,125 μg/ml)			
Terapie de primo-intenție:			
Penicilină G	12-18 mil U/zi, i.v.	4 săpt.	6 săpt.
Ampicilină	12 g/zi; 300 mg/zi	4 săpt.	6 săpt.
Ceftriaxonă	2 g/zi	4 săpt.	6 săpt.
Terapie alternativă:			
Penicilină G *sau*	12-18 mil U/zi, i.v.	2 săpt.	6 săpt.
Ampicilină *sau*	12 g/zi	2 săpt.	6 săpt.
Ceftriaxonă	2 g/zi	2 săpt.	6 săpt.
PLUS			
Gentamicină	3 mg/kg corp/zi	2 săpt.	2 săpt.
Dacă alergie la P:			
Vancomicină	30 mg/kg /zi (2 doze/zi)	4 săpt.	6 săpt.
PLUS			
Gentamicină	3 mg/kg corp/zi	2 săpt.	2 săpt.
Cu sensibilitate diminuată la penicilină G (CMI 0,250-2 mg/l)			
Penicilină G	24 mil U/zi	4 săpt.	6 săpt.
Ampicilină *sau*	12 g/zi	4 săpt.	6 săpt.
Ceftriaxonă	2 g/zi	4 săpt.	6 săpt.
PLUS			
Gentamicină	3 mg/kg corp/zi (o doză/zi)	2 săpt.	2 săpt.

P = penicilină.

TABELUL VII Endocardita cu Staphylococcus spp. pe valvă nativă (EVN) [2,7,28]

Antibiotic	Doză	Durată
Staphylococcus sensibil la meticilină		
Oxacilină	12 g/zi, i.v., la 4-6 h 200-300 mg/zi (la copil)	4-6 săpt.
Terapie alternativă:		
Cotrimoxazol	Trimetoprim 960 mg/zi i.v. în 4-6 doze *sau* 12 mg/kg/zi i.v. în 2 doze	1 săpt. i.v. + 5 săpt. oral
PLUS		
Clindamicină	1 800 mg/zi i.v. în 3 doze 40 mg/kg/zi i.v. în 3 doze (copil)	1 săpt.
Staphylococcus rezistent la meticilină		
Vancomicină *sau*	30-60 mg/kg/zi (2-3 doze/zi)	4-6 săpt.
Daptomicină	10 mg/kg corp/zi (o doză)	4-6 săpt.
Terapie alternativă:		
Cotrimoxazol	Trimetoprim 960 mg/zi i.v. în 4-6 doze *sau* 12 mg/kg/zi i.v. în 2 doze	1 săpt. i.v. + 5 oral
PLUS		
Clindamicină	1 800 mg/zi i.v. în 3 doze 40 mg/kg/zi i.v. în 3 doze (copil)	1 săpt.

TABELUL VII *Continuare*

Alergie la penicilină		
Vancomicină *sau*		4-6 săpt.
Daptomicină *sau*		4-6 săpt.
Cotrimoxazol +		
Clindamicină *sau*		
Cefazolin *sau*	6 g/zi, i.v. (3 prize)	4-6 săpt.
Cefotaxim (dacă apar reacții nonanafilactoide)	6 g/zi, i.v. (3 prize)	4-6 săpt.

Daptomicina este considerată alternativă la vancomicină în special dacă:

- CMI vancomicină >1 mg/l.
- Eșec terapeutic cu vancomicină.
- Insuficiență renală nedializată. [28]

TABELUL VIII Endocardita cu Staphylococcus spp. pe proteză valvulară [2,7,28,38]

Antibiotic	Doză	Durată
Staphylococcus sensibil la meticilină		
Oxacilină	12 g/zi, i.v., la 4-6 h	≥6 săpt.
+	200-300 mg/kg/zi (la copil)	
Rifampicină*	900-1 200 mg/kg/zi, 2-3 doze	≥6 săpt.
+	20 mg/kg/zi (copil)	
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. în 1-2 doze	2 săpt.
Staphylococcus rezistent la meticilină		
Vancomicină +	30-60 mg/kg/zi (2-3 doze/zi)	≥6 săpt.
Rifampicină* +	900-1 200 mg/kg/zi, 2-3 doze	≥6 săpt.
Gentamicină	3 mg/kg/zi i.v. în 1-2 doze	2 săpt.
Alergie la penicilină		
Vancomicină *sau*	Doze ca în tabelul de mai sus	≥6 săpt.
Daptomicină *sau*		≥6 săpt.
Cotrimoxazol** +		≥6 săpt.
Clindamicină *sau*		
Cefazolin *sau*	6 g/zi, i.v. (3 prize)	≥6 săpt.
Cefotaxim (dacă apar reacții nonanafilactoide)	6 g/zi, i.v. (3 prize)	

* Rifampicina poate fi inițiată precoce, cu celelalte antibiotice [38]; Rifampicina: doar pentru valvele protetice; doza de Rifampicină: <70 kg: 900 mg; >70 kg: 1 200 mg.

** ***Tratamentul alternativ cu cotrimoxazol și clindamicină:*** datele disponibile sunt limitate (studii monocentrice observaționale) și nu permit recomandarea fermă a acestei alternative (în 2 studii randomizate, cotrimoxazolul este mai puțin eficient decât vancomicina, în alt studiu este echivalent cu vancomicina pe MRSA). [63]

Daptomicina se utilizează în biterapie, în caz de eșec la terapia cu vancomicină sau dacă CMI vancomicină >1 mg/l, și în triterapie în EI pe proteză valvulară. [38]

TABELUL IX Endocardita cu Enterococcus spp. (după Habib si Badour, et al) [2,7,28]

Antibiotic	Doză	Durată
EI pe proteză valvulară (EPV)		
Enterococcus spp. sensibil la penicilină și gentamicină		
Ampicilină + Gentamicină	200 mg/kg/zi la 4-6 h 300 mg/kg/zi (la copil) 3 mg/kg/zi, 2-3 doze/zi	4-6 săpt. 2-6 săpt. 6 săpt. dacă EPV sau simptome persistente >3 luni
Regim dublu betalactam: Ampicilină + Ceftriaxonă	 2 g × 6/zi (200 mg/kg/zi) i.v. 2 g × 2/zi	 6 săpt. 6 săpt.
Vancomicină + Gentamicină	30 mg/kg/zi (2-3 doze/zi) 3 mg/kg/zi i.v.	6 săpt. 6 săpt.
Dacă rezistență înaltă la AG și sensibilitate la penicilină: Ampicilină ± streptomicină		 ≥6 săpt.
Dacă rezistență la betalactamine		
a. **Prin producere de betalactamaze:** Ampicilină-sulbactam		 ≥6 săpt.
b. **Alterarea PBP5:** Regimuri cu vancomicină		
c. **Multirezistență la AG, betalactam și vancomicină** Daptomicină 10 mg/kg/zi + Ampicilină 200 mg/kg/zi i.v.; Linezolid 2 × 600 mg/zi i.v./oral; Quinupristin-dalfopristin 3 × 7,5 mg/kg/zi (nu pentru E. faecalis); Daptomicină + Ertapenem/Ceftarolin		 ≥ 8 săpt. ≥ 8 săpt.

AG = aminoglicozide, EPV = EI pe proteză valvulară.

Tratamentul EI cu Granulicatella și *Abiotrophia* (cunoscute ca variante nutriționale ale streptococilor):

- Penicilină G,
- Ceftriaxonă *sau*
- Vancomicină timp de 6 săptămâni, în asociere cu un aminoglicozid primele 2 săptămâni.

Asocierea amoxicilină/ceftriaxonă, recomandată pentru EI cu Enterococcus faecalis, nu este activă pe E. faecium. [2,7,28]

Endocardita cu Enterococcus faecali:

➤ Asocierea amoxicilină/ceftriaxonă este de recomandat în cazul riscului de toxicitate renală sau vestibulocohleară a AG, în mod particular dacă rata de filtrare glomerulară (FG) <50 ml/min.

- Ceftriaxonă/Cefotaxim: 2 injecții/zi.
- Tratament de 6 săptămâni, chiar dacă EI pe VN (valvă nativă). [38]

EI cu bacterii din grupul HACEK *(Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae și K. denitrificans*):

Ceftriaxonă 2 g/zi – 4 săptămâni în EVN și 6 săptămâni în EPV.

Dacă nu produc betalactamaze: Ampicilină 12 g/zi i.v., 4-6 doze, plus Gentamicină (3 mg/kg/zi, 2-3 doze), timp de 4-6 săptămâni.

Ciprofloxacin se recomandă dacă nu sunt tolerate betalactaminele. [2,7,28]

Tratamentul EI cu altă etiologie (cu HC negative):

Brucella spp.: Doxiciclină (200 mg/24 h) plus Cotrimoxazol (960 mg/12 h) plus Rifampicină (300-600/24 h – ≥3-6 luni, oral).

C. burnetii (titru IgG <1:200, și titrul IgA și IgM <1:50.): Doxiciclină (200 mg/24 h) plus Hidroxiclorochină (200-600 mg/24 h) per os (>18 luni de tratament).

Mycoplasma spp.: Levofloxacin 500 mg × 2/zi ≥6 luni.

Legionella spp.: Levofloxacin 500 mg × 2/zi ≥6 luni sau Claritromicină (500 mg/12 h) i.v. – 2 săptămâni, apoi oral 4 săptămâni plus Rifampicină (300-1200 mg/24 h).

Bartonella spp.: Doxiciclină 200 mg/zi oral – 4 săptămâni plus Gentamicină (3 mg/24 h) i.v. – 2 săptămâni. [58]

EI cu fungi. În infecția fungică a endocarditelor, mortalitatea este foarte înaltă (>50%) și necesită terapie dual: antifungice și înlocuire precoce a valvei.

Inițial se administrează terapia de inducție, care constă în asocierea Amfotericină B în doze crescânde, de la 0,25 mg/kg/zi la 1,5 mg/kg/zi, cu un maximum de 90 mg/zi, mai activă pe Candida decât pe Aspergillus, și Flucitozină sau alt antifungic timp de >6 săptămâni, urmată de terapia supresivă, pe toată durata vieții, cu un azol. [7]

Antibioprofilaxia

Recomandarea pentru profilaxia EI se face în cazul pacienților cu risc crescut de a dezvolta EI și care sunt supuși unor proceduri dentare ce presupun manipularea gingiei sau a regiunii periapicale dentare sau perforarea/lezarea mucoasei orale.

În categoria pacienților cu risc crescut de a dezvolta EI sunt incluse următoarele categorii:

1. Pacienții cu proteze valvulare/material protetic pentru reparare valvulară.
2. Pacienții cu EI în antecedente.
3. Pacienții cu afecțiuni cardiace congenitale:
   - Cianogene.
   - Rezolvate chirurgical – profilaxia se aplică până la 6 luni după intervenție sau toată viața, dacă persistă regurgitarea valvulară sau shuntul rezidual.

În cazul pacienților cu risc mediu de a dezvolta EI (valvă aortică bicuspidă, prolaps de valvă mitrală, stenoză aortică calcificată), precum și în cazul celorlalte categorii de risc, este important să se recomande respectarea unei bune igiene dentare, cutanate etc. [2]. Autorii Ghidului american recomandă instituirea profilaxiei EI și la pacienții cu transplant cardiac. [7]

Incidența EI cauzată de flora orofaringiană după intervenții dentare este aproximativ 26%, dacă se consideră o limită a perioadei de incubație de 8 săptămâni, și de 13%, dacă limita este de 4 săptămâni. Igiena dentară deficitară, periodontita și abcesele periapicale cresc riscul EI atât în cursul traumelor cotidiene, cât și după proceduri stomatologice. [7]

Schema de antibioprofilaxie a EI presupune administrarea:

În cazul ***intervențiilor dentare:***

- Amoxicilină: 2 g (la copil – 50 mg/kg corp) sau Ampicilină înaintea intervenției stomatologice (cu eliminarea celei de-a doua doze recomandate la 6 ore după prima doză).

Pentru cei alergici la penicilină:

- Clindamicină p.o. 600 mg (la copil – 20 mg/kg corp); doză unică cu 30-60 min anterior procedurii stomatologice cu risc.
- În situația în care alergia la penicilină nu a fost de tip șoc anafilactic sau angioedem, se poate administra o cefalosporină:
- Cefalexin: 2 g/zi adult și 50 mg/kg/zi la copil/Cefazolin.
- Ceftriaxonă: 1 g/zi la adult și 50 mg/kg/zi la copil. [2,9]

Terapia patogenică

Cuprinde tratamentul aritmiilor, al decompensării hemodinamice, tratamentul anticoagulant, antiagregant, fibrinolotic, factori stimulatori care permit corectarea tulburărilor hematologice. [5,64]

Tratamentul chirurgical

Principiile intervenției chirurgicale urmăresc alegerea momentului optim, radicalitate și o limitare a riscurilor, în condițiile obținerii unei eficiențe superioare cazurilor care nu beneficiază de această terapie.

Tratamentul chirurgical se va indica numai după o terapie medicamentoasă antibacteriană intensivă, adecvată germenului implicat în etiologia endocarditei bacteriene.

Criteriile de evaluare a indicației chirurgicale, deși diferite, se conturează convergent în cazul imposibilității negativării hemoculturilor și al persistenței sepsisului și/sau menținerii la valori înalte a sindromului inflamator sistemic. Partizanii terapiei conservatoare invocă drept principal argument riscurile legate de o intervenție asupra unui focar septic insuficient stăpânit, în sprijinul acestei atitudini invocând o letalitate mai mare înregistrată de unele studii, mai ales în anii 80 și 90, la cei ce au fost operați mai rapid. [50]. Totuși, multiple studii recente arată tocmai contrariul, riscul de recurențe fiind în acest fel mult mai mic, dacă focarele septice sunt asanate intraoperator. [64]

Tratamentul chirurgical la pacienții cu endocardită este indicat în următoarele situații:

1. Insuficiență cardiacă moderată/severă în cursul EVN și EPV (cauzată de disfuncția protezei).

2. Prevenirea emboliilor (vegetații de mari dimensiuni asociate cu stenoză valvulară severă sau cu regurgitare, episoade embolice în antecedente); vegetații >10 mm la nivelul mitralei sau care tind să o obstrueze (chirurgie precoce);

- EI pe cord drept are prognostic mai bun, chirurgia fiind recomandată dacă vegetațiile tricuspidiene sunt >20 mm și sunt însoțite de embolii pulmonare recurente. [65,66]

3. Infecție necontrolată:

- Abcese, fistule, false anevrisme, creșterea în dimensiuni a vegetației.
- Extensie perivalvulară.
- Implicarea microorganismelor multirezistente sau a fungilor.
- Persistența bacteriemiei (>7 zile, în special cu microorganism dificil de eradicat: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus) sub antibioterapie adecvată.
- EI pe proteză valvulară, cu o anumită etiologie:
  a. fungi;
  b. S. aureus;
  c. microorganisme multirezistente;
  d. enterococi față de care nu sunt active antibiotice bactericide;
  e. bacili Gram negativi non-HACEK;
  f. recădere după antibioterapie adecvată. [2,7,67,68,69]

Înlocuirea protezelor valvulare se recomandă în cazul endocarditei determinate de stafilococ, iar, în endocardita cu localizare tricuspidiană produsă de bacili Gram negativi rezistenți la tratament, se indică protezarea valvei sau rezecția vegetațiilor și valvuloplastie. [70]

Complicații. Complicațiile endocarditei infecțioase pot fi grupate în două categorii:

A. ***Complicații cardiace:***

- Insuficiența cardiacă este principala cauză de deces a pacienților cu EI și este datorată, de regulă, distrucției valvulare.
- Extensia perianulară și formarea de abcese (perivalvulare, miocardice și intraventriculare).
- Obstrucțiile valvulare.
- Miocardita se asociază cu formarea de abcese sau cu o reacție imună importantă și poate duce la insuficiență cardiacă.
- Mai rar, complicațiile cardiace constau în: ruptură cardiacă și tamponadă, fistule, pseudoanevrisme, anevrismul sinusului Valsalva, rupturi de cordaje tendinoase, pericardită.

• În cazul EPV, cele mai frecvente complicații sunt fistula periprotetică și dehiscența protezei.

• Infarctul miocardic (prin embolii ale arterelor coronare).

• Tulburări de conducere: aritmiile ventriculare implică un prognostic negativ și sunt asociate cu creșterea mortalității. [2,71,72,73,74]

B. ***Complicații extracardiace:***

1. *Embolii.* EI de la nivelul cordului drept se complică cu embolii sistemice care afectează în principal sistemul nervos central și, mai rar, splina, rinichii, ficatul și arterele iliace sau mezenterice.

În cazul EI pe cord drept se produc embolii pulmonare. Emboliile sunt fie fenomene revelatorii pentru EI, fie survin pe parcursul evoluției bolii.

Riscul de embolism este mult mai mare în următoarele situații:

– vegetații cu dimensiuni mari (>10 mm) și mobilitate crescută;

– localizare pe valva mitrală;

– creșterea sau scăderea rapidă a dimensiunilor vegetației în cursul antibioterapiei;

– implicarea unor microorganisme particulare: Staphylococcus aureus, Streptococcus bovis, Candida spp.;

– fenomene embolice în antecedente;

– afectare multivalvulară.

Riscul de embolism este maxim în primele zile după inițierea terapiei și scade, în general, după 2 săptămâni. [2]

2. *Anevrisme infecțioase.* Anevrismele infecțioase pot afecta orice arteră: aorta, arterele cerebrale, arterele viscerale și cele ale extremităților.

Mecanismul de formare a anevrismelor infecțioase (cunoscute anterior ca anevrisme micotice) poate fi direct, prin invazia peretelui arterial cu formare de abcese, prin embolii la nivelul vasa vasorum sau prin depuneri de complexe imune care determină lezarea peretelui arterial. Examenul RMN cerebral a permis detectarea în aproximativ 80% din cazurile de EI a anevrismelor asimptomatice. [28]. În cazul anevrismelor de dimensiuni mici și medii, este necesară urmărire prin RMN, iar cele mari, la care riscul de ruptură este iminent, necesită evaluare complexă în vederea stabilirii deciziei de intervenție neurochirurgicală. [2]

3. *Manifestări neurologice (stroke syndrome).* Cele mai frecvente simptome și semne sunt deficitele neurologice, cefaleea, confuzia și convulsiile.

Acestea apar în contextul atacului cerebral ischemic/atacului tranzitor, al hemoragiilor intracerebrale/subarahnoidiene, anevrismelor infecțioase, abceselor cerebrale, meningitei, encefalopatiei intrainfecțioase. S. aureus este cel mai adesea implicat în apariția afectării SNC.

În cazul manifestărilor neurologice severe, cum ar fi hemoragia cerebrală, intervenția chirurgicală care se impune pentru afecțiunea cardiacă trebuie amânată cu cel puțin o lună. [7]

4. *Manifestări musculoarticulare și cutanate.* Simptomele care orientează spre aceste afectări sunt: artralgiile (10% din cazuri), mialgiile (15%), lombalgiile (15%). Cele mai frecvente afecțiuni musculoarticulare sunt: artrita, spondilodiscita, osteomielita vertebrală (mai frecventă în infecțiile sistemice streptococice și stafilococice). Pentru stabilirea diagnosticului este necesară explorarea prin RMN sau F-FDG PET/CT, iar, în situația în care s-a diagnosticat o spondilodiscită sau osteomielită la un pacient cu afecțiuni predispozante, trebuie să se efectueze un examen ecocardiografic.

Manifestările cutanate ale EI includ: leziunile petesiale, infarctele cutanate, nodulii Osler și leziunile Janeway.

Leziunile petesial-purpurice (vasculita cutanată leucoclastică) sunt descrise la aproximativ 4% dintre pacienți. [2,75]

Leziunile petesial-purpurice pot să apară în cadrul purpurei fulminans, afecțiune acută asociată, de regulă, cu meningococemia, care se caracterizează prin coagulare intravasculară diseminată și leziuni purpurice. Au fost descrise cazuri de purpură fulminans asociate infecției cu tulpini de Staphylococcus aureus producătoare de superantigene: toxina sindromului de șoc toxic-1 (TSST-1), enterotoxina stafilococică serotip B (SEB) sau serotipul C (SEC) [76], sau de leucocidină Panton-Valentine. [77]

Leziunile Janeway sunt cauzate de emboli septici și se caracterizează prin prezența bacteriilor, neutrofilelor și hemoragiei subcutanate, iar nodulii Osler constau în proliferarea intimei arteriolare cu extensie la capilare și venule și pot asocia tromboză, necroză și prezența de complexe imune. [28]

5. *Manifestări oculare.* Sunt reprezentate cel mai adesea de petele Roth – fenomene imunologice care apar la examenul FO sub forma unor hemoragii retiniene cu un centru palid. Afectarea septică directă a ochiului poate cauza endoftalmită, care implică umoarea apoasă și/sau vitroasă. Cel mai frecvent agent patogen asociat cu producerea endoftalmitei este S. aureus, iar studii recente relevă infecția oculară la aproximativ 40% dintre pacienții cu EI. [78]

6. *Complicații splenice.* Simptomele care atrag atenția asupra afectării splenice și impun explorări imagistice (RMN, PET CT abdominală) sunt febra persistentă sau recurentă și bacteriemia persistentă. Cele mai frecvente sunt emboliile splenice, care pot fi urmate de abcese splenice sau chiar ruptura de splină. Infarctele splenice sunt cel mai adesea asimptomatice. [7]

7. *Insuficiență renală acută.* IR acută este descrisă în literatură la 6-30% din cazurile de EI și este determinată de:

– glomerulonefrită prin complexe imune;

– infarct renal prin embolii septice;

– afectare hemodinamică severă în cadrul insuficienței cardiace sau sepsisului sever;

– nefrotoxicitate la antibiotice sau după administrarea de substanță de contrast.

Formele ușoare de insuficiență renală sunt adesea reversibile spontan, în timp ce formele severe necesită hemodializă. [2,7,28]

Evoluție și prognostic. *Infecția persistentă în cursul antibioterapiei* este definită ca fiind febra și culturile pozitive care se mențin după 7-10 zile de tratament cu antibiotic.

Febra persistentă poate fi datorată:

- antibioterapiei inadecvate;
- organismelor rezistente;
- infecțiilor pe cateter;
- infecției locale necontrolate;
- complicațiilor embolice;
- infecțiilor extracardiace;
- reacțiilor adverse la antibiotice.

La terminarea terapiei se recomandă examen ecocardiografic, iar, în continuare, pe parcursul unui an, se indică monitorizare (examen clinic și ecocardiografic) pentru decelarea eventualelor complicații: recăderi, insuficiență cardiacă, complicații ale antibioterapiei (toxicitate auditivă, infecții cu C. difficile etc.).

Factorii de risc pentru recăderi/recidive sunt:

- antibioterapia inadecvată;
- implicarea unor germeni multirezistenți sau fastidioși;
- infecția polimicrobiană la utilizatorii de droguri;
- EI pe proteză valvulară;
- extensia periorificială;
- persistența focarelor septice secundare;
- culturi pozitive din valve;
- persistența febrei la 7 zile postoperator;
- dializa cronică. [2,28]

Recăderile în EI survin, de regulă, în următoarele 2 luni consecutive întreruperii antibioterapiei, cu o rată mai mică în EVN cu Streptococcus viridians (<2%) față de EVN cu Enterococcus (8-20%). În cazul EI cu Staphylococcus aureus a fost raportată o rată a recăderilor de 11%. [6]

Factorii de prognostic negativ pe termen lung sunt vârsta înaintată, comorbiditățile, recurențele și insuficiența cardiacă. În diferite studii, mortalitatea la 1 an este de 10-20%, iar la 2 ani 20-30% și s-a datorat în special insuficienței cardiace, recăderilor și terenului imunodeprimat. EI cauzată de S. aureus are un prognostic mai sever decât EI streptococică. [2,28]. Cea mai scăzută rată de supraviețuire este raportată în cazul EI fungice (aproximativ 20%). [7]. O rată crescută a comorbidităților, dia-

betul zaharat insulino-dependent, disfuncția de ventricul stâng și prezența accidentelor vasculare cerebrale sunt predictori ai unui prognostic intraspitalicesc nefavorabil. [79,80,81,82]

Trebuie subliniată, astfel, necesitatea bunei cunoașteri a acestei entități, cu o permanentă colaborare interdisciplinară între infecționist, cardiolog, medicul de chirurgie cardiacă, microbiolog și nu numai, pentru o optimizare a conduitei terapeutice.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rebedea I., Boli infecţioase. Edit. Medicală, Bucureşti, 2000.
2. Habib G., et al, 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36:3075-3128.
3. Osler W., The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1:577-579.
4. Lerner P.I., Weinstein L., Infective endocarditis in the antibiotic era. N Engl J Med 1966. Feb 17;274(7):199-206,259-66,388-93.
5. Popescu G.A., Popescu C., Endocardite infecţioase. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1999.
6. Hill E.E., Herijgers P., Herregods M.-C., Peetermans W.E., Evolving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 2006;12:5-12.
7. Baddour L.M., et al, Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-1486.
8. Nishimura R.A., Otto Catherine M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D., 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J A College Cardiol. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
9. Habib G.C., Hoen B., Tornos P., et al, Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J I 2009;30:2369-2413.
10. Naber C.K., Erbel R., Baddour L.M., Horstkotte D., New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. Int J Antimicrob Agents 2007;29:615-6.
11. Miftode Egidia, Endocardita Infecţioasă. În "Boli Infecţioase". Edit. Junimea, 2008. ISBN 978-973-37-1254-1.
12. Sexton D.J., Epidemiology, risc factor and microbiology in infective endocarditis. Clin Infect Dis 2012;30:633-638.
13. Bayer A.S., Infective endocarditis. Clin Infect Dis 1993;17:313.
14. Dorobăţ C.M., Luca M.C., Miftode E., et al, Endocardite. În Boli infecţioase diagnostic şi tratament. Edit. "Grigore T. Popa" U.M.F. Iaşi, 2012, p. 315-326.
15. Marinov L., Shivachev P., Infective endocarditis in children - clinical and autcome evolution. J IMAB 2009;1:13-15.
16. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miró J.M., Fowler V.G. Jr., Bayer A.S., MD, Karchmer A.W., Olaison L., Pappas P.A., MS, Moreillon P., Chambers S.T., MSc, Chu Vivian H., Alcó V.F., Holland D.J., MB, Jones P., Klein J.L., Raymond N.J., Read K.M., Tripodi Marie Francoise, Utili R., Wang A., Woods C.W., Cabell C.H.. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009 Mar 9; 169(5):463-473.

17. Richardson D.C., Burrows L.L., Korithoski B., et al, Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. J Infect 2003;47:170-173.
18. Chu V.H., Woods C.W., Miro J.M., Hoen B., Cabell C.H., Pappas P.A., et al, Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. Clin Infect Dis 2008 Jan 15;46(2):232-42.
19. Stein D.S., Nelson K.E., Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. Rev Infect Dis 1987;9:908-916.
20. Brouqui P., Raoult D., New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. FEMS Immunol Med Microbiol 2006;47:1-13.
21. Baddley J.W., Benjamin D.K. Jr., Patel M., Miró J., Athan E., Barsic B., et al, Candida infective endocarditis. Eur J Clin Microb Infect Dis 2008;27(7):519-29.
22. Fowler V.G., Scheld M., Bayer A., Endocarditis and Intravascular Infections. In Mandell, Douglas and Benett, Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
23. Arsenescu C., Georgescu G.I.M., Endocardita infecţioasă. În Arsenescu C., Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore. Edit. Polirom, 2001, p. 83-102.
24. Lockhart P.B., The risk for endocarditis in dental practice. Periodontology 2000;23:127-135.
25. Ribera E., Miro J.M., Cortes E., Cruceta A., Merce J., Marco F., Planes A., Pare J.C., Moreno A., Ocana I., Gatell J.M., Pahissa A., Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1998;158:2043-2050.
26. Kradin R.L., Pathology of infective endocarditis. In Brusch J.L. (ed.), Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices. New York, NY. Informa Healthcare 2007:101-18.
27. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G., Flachskampf F., Hall R., Iung B., Kasprzak J., Nataf P., Tornos P., Torracca L., Wenink A., Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:230-268.
28. Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S., Hoen B., Miro J.M., Fowler V.G. Jr., Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers 2016 Sep 1;2:16059. Published online 1 Sep 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.59 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240923/- (accesed at 06.08.2017).
29. Hasbun R., Vikram H.R., Barakat L.A., Buenconsejo J., Quagliarello V.J., Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. JAMA 2003;289:1933-1940.
30. Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M.A., Hammond L.A., Howie A.J., Lipkin G.W., Littler W.A., Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1782-1787.
31. Wang C.C., Lee C.H., Chan C.Y., Chen H.W., Splenic infarction and abscess complicating infective endocarditis. Am J Emerg Med 2009;27(8):1021.
32. Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P., Freed M.D., Lytle B.W., O'Gara P.T, et al, ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008.
33. Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., et al, Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010;121(3):458-77.
34. Friedman N.D., Kaye K.S., Stout J.E., McGarry S.A., Trivette S.L., Briggs J.P., Lamm W., Clark C., MacFarquhar J., Walton A.L., Reller L.B., Sexton D.J., Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002;137:791-797.
35. Lacassin F., Hoen B., Leport C., Selton-Suty C., Delahaye F., Goulet V., Etienne J., Briancon S., Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. Eur Heart J 1995;16:1968-1974.
36. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P., et al, Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49(1):1-45.
37. Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., Sinopoli D., Chu H., Cosgrove S., et al, An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006;355(26):2725-32.

38. Tattevin P., Mainardi J.-L., Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. Med Mal Infect 2016. doi: 10.1016/j.medmal.2016.05.008.
39. CMIT. Endocardites infectieuses. In E PILLY: Vivactis Plus Ed., 2008, p. 239-249.
40. Kayser F., Infections cardiovasculaires. Microbiologie Médicale. Flammarion, 2008, p. 707-710.
41. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K., New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994;96:200-209.
42. Li J.S., et al, Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;30:633-638.
43. Millar B.C., Moore J.E., Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:353-365.
44. Lepidi H., Coulibaly B., Casalta J.P., Raoult D., Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. J Infect Dis 2006;193:1711-1717.
45. Ahn S.H., et al, Gene expression-based classifiers identify Staphylococcus aureus infection in mice and humans. PLoS One 2013;8:e48979.
46. Bai A.D., Agarwal M., Steinberg, A., Showler L., Burry G.A., Tomlinson C.M., Bell A.M., Morris, Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2017;1-7.
47. Conlon P.J., Jefferies F., Krigman H.R., Corey G.R., Sexton D.J., Abramson M.A., Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. Clin Nephrol 1998;49(2):96-101.
48. Tilea B., Chiriac C., Suciu S., et al, Endocardita candidozică. Rev Terap Farmacol Toxicol Clin, București 2008;12,286-291.
49. Mendiratta P., Tilford J.M., Prodhan P., Cleves M.A., Wei J.Y., Trends in hospital discharge disposition for elderly patients with infective endocarditis: 1993 to 2003. J Am Geriatr Soc 2009;57(5):877-81.
50. Montoya M.E., Karnath B.M., Ahmad M., Endocarditis during pregnancy. South Med J 2003;96:1156-1157.
51. Perez de Isla L., Zamorano J., Lennie V., Vazquez J., Ribera J.M., Macaya C., Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. Gerontology 2007;53:245-249.
52. Habib G., Avierinos J.F., Thuny F., Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? Curr Opin Cardiol 2007;22:77-83.
53. McDonald J.R., Olaison L., Anderson D.J, Hoen B., Miro J.M., Eykyn S., Abrutyn E., Fowler V.G. Jr., Habib G., Selton-Suty C., Pappas P.A., Cabell C.H., Corey G.R., Marco F., Sexton D.J., Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. Am J Med 2005;118:759-766.
54. Miró J.M., del Río A., Mestres C.A., Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Infect Dis Clin North Am 2002;16(2):273-95.
55. Mathew J., Addai T., Anand A., Morrobel A., Maheshwari P., Freels S., Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995;155:1641-1648.
56. Martin-Davila P., Navas E., Fortun J., Moya J.L., Cobo J., Pintado V., Quereda C., Jimenez-Mena M., Moreno S., Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. Am Heart J 2005;150:1099-1106.
57. Carozza A., De Santo L.S., Romano G., et al, Infective endocarditis in intravenous drug abusers: patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. J Heart Valve Dis 2006;15:125-131.
58. Brouqui P., Raoult D., Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 2001;14:177-207.
59. Ellis M.E., Al-Abdely H., Sandridge A., Greer W., Ventura W., Fungal endocarditis: evidence in the world literature,'65-'95. Clin Infect Dis 2001;32:50-62.
60. Perez de Isla L., Zamorano J., Lennie V., Vazquez J., Ribera J.M., Macaya C., Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. Gerontology 2007;53:245-249.

61. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016.pdf (accesed at 25 Jul. 2017).
62. Miftode Egidia, Dorneanu Olivia, Petrache S., et al, Particularități clinice și microbiologice ale sepsisului stafilococic în ultimii 15 ani în nord-estul României. Rom J Infect Diseases 2012;1:27-32.
63. Goldberg E., Bishara J., Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole. Clin Microbiol Infect 2012;18:8-17.
64. Kerchove L., Vanoverschelde J.L., Poncelet A., Glineur D., Rubay J., Zech F., Noirhomme P., El Khoury G., Reconstructive surgery in active mitral valve endoc.: feasibility, safety and durability. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:592-99.
65. Vikram H.R., Buenconsejo J., Hasbun R., Quagliarello V.J., Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. JAMA 2003;290:3207-3214.
66. Chapot R., Houdart E., Saint-Maurice J.P., Aymard A., Mounayer C., Lot G., Merland J.J., Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. Radiology 2002;222:389-396.
67. David T.E., Regesta T., Gavra G., Armstrong S., Maganti M.D., Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:43-48.
68. Nataf P., Jault F., Dorent R., Vaissier E., Bors V., Pavie A., Cabrol C., Gandjbakhch I., Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 1995;16(Suppl.) B:99-102.
69. Acar C., Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:947; author reply 948.
70. Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., MacCulloch D., Kerr A.R., West T., Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. Clin Infect Dis 2005.
71. Roberts N.K., Somerville J., Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. Br Heart J 1969;31(3):395-6.
72. Weinstein L., Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. Arch Intern Med 1986;146(5):953-7.
73. Kiefer T., Park L., Tribouilloy C., Cortes C., Casillo R., Chu V., et al, Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. JAMA 2011;306(20):2239-47.
74. Cosmi J.E., Tunick P.A., Kronzon I., Mortality in patients with paravalvular abscess diagnosed by transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2004;17(7):766-8.
75. Ojeda J., Lopez-Lopez L., Gonzalez A., Vila L.M., Infective endocarditis initially presenting with a dermatomyositis-like syndrome. BMJ Case Rep 2014 Jan 10;2014. pii: bcr2013200865. doi:10.1136/bcr-2013-200865.
76. Kravitz G.R., Dries D.J., Peterson M.L., Schlievert P.M., Purpura fulminans due to Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2005 Apr 1;40(7):941-7. Epub 2005 Mar 2.
77. Hussain A., Robinson G., Malkin J., Duthie M., Kearns A., Perera N., Purpura fulminans in a child secondary to Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus. J Med Microbiol 2007 Oct;56(Pt 10):1407-9.
78. Jung J., et al, Incidence and Risk Factors of Ocular Infection Caused by Staphylococcus aureus Bacteremia. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60:2012-2017.
79. Netzer R.O., Altwegg S.C., Zollinger E., et al, Infective endocarditis: determinants of long term outcome. Heart 2002;88:61-66.
80. Delahaye F., Alla F., Beguinot I., et al, In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. Scand J Infect Dis 2007;39:849-857.
81. Duval X., Alla F., Doco-Lecompte T., et al, Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. Eur Heart J 2007;28:59-64.
82. Jassal D.S., Neilan T.G., Pradhan A.D., et al, Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. Ann Thorac Surg 2006;82:524-529.

MIOCARDITA INFECȚIOASĂ

Mircea Cinteză

Miocardita se definește ca inflamație a miocardului. În definiția „clasică" a miocarditei această inflamație este indusă de trigger-i externi (infecțioși, toxici sau prin hipersensibilitate) sau interni (autoanticorpi generați de falsa identificare ca non-self a unor miocite modificate prin diverse agresiuni). În acest sens, definiția „clasică" a miocarditei exclude din capitol inflamațiile de natură ischemică (după infarctul acut de miocard), posttraumatică sau din cardiomiopatiile genetice.

Riguros vorbind, această inflamație ar trebui definită histologic, prin biopsie. În acest sens, prima definiție modernă a fost propusă în 1995 de OMS și Federația și Societatea Internațională de Cardiologie [1], definiție reluată și de Societatea Europeană de Cardiologie în 2013 în luarea sa de poziție oficială în problema miocarditei. [2]. Anume: miocardita este o boală inflamatorie a miocardului definită prin criterii histologice, imunologice și imunohistochimice.

Problemele ridicate de această definiție sunt multiple. Mai întâi biopsia miocardică se practică într-o minoritate absolută de cazuri, astfel încât necesitatea unei definiții mai generale decât cea bioptică se impune. Apoi, criteriile histologice Dallas propuse în 1986 [3] și considerate mult timp fundamentale în definiția miocarditei sunt considerate depășite. [4]. Baughman crede că se impune introducerea unor noi criterii ca reacții ale lanțurilor polimerazice virale, anticorpi antimiocardici sau criterii imagistice moderne. [4]

Așadar, simplificarea nu este întotdeauna posibilă, căci este imprecisă. Iată mai jos o încercare de definiție mai completă:

Miocardita este o inflamație a miocardului, definită histopatologic și clinic.

Histopatologic, când există biopsie, se regăsesc criterii clasice (Dallas) și/sau numai criterii histoimunochimice recente. [4]. Clinic, formele merg de la forma minim- sau asimptomatică la forma fulminantă, însoțite de criterii de pozitivitate biochimice, imunologice și imagistice. [2,5]. Etiopatogenic, majoritatea miocarditelor sunt infecțioase și, în cadrul acestora, virale, dar există și miocardite noninfecțioase cu trigger-i externi toxici sau care generează hipersensibilitate, precum și autoactivarea imună contra propriilor antigene miocardice percepute ca non-self. [5]

Toate aceste aspecte vor fi detaliate.

Epidemiologie. Adevărata prevalență a miocarditei nu este cunoscută, deoarece principalele criterii de diagnostic sunt histologice, iar biopsia

miocardică se practică foarte rar în cazuri de suspiciune și numai în centre cardiologice terțiare. [5]. De aceea, este interesant de cunoscut care este contribuția estimată a miocarditei în caz de moarte subită, de insuficență cardiacă „sine materia" sau în sindroamele de durere de tip coronarian. [5]

În cazuri neselectate de autopsie, frecvența miocarditei histologice a fost de 0,11% (n = 377 841 de autopsii în Japonia, între 1958 și 1977 – [5]). În cazuri de cardiomiopatie dilatativă autopsiate, incidența miocarditei raportate este extrem de variată, între 0,5 și 67%. Media este de 10,3%. [5]

În cazuri autopsiate de moarte subită la tineri, incidența raportată a miocarditei a fost de 4-12%. [5]. O analiză a cazurilor de insuficiență cardiacă regăsită în registrul general al bolilor 2010 și discutată în Lancet arată prezența miocarditei în 0,5-4% din cazurile raportate de insuficiență cardiacă – cod ICD-9. [5]

În final, putem preciza că prevalența miocarditei are, în cadrul cazurilor de insuficiență cardiacă, două maxime, în perioada de nou-născut și apoi la 20-30 de ani, cu o reducere dramatică a prevalenței după 50 de ani. [5]

Etiopatogenie. În general, miocarditele sunt datorate direct unei infecții, pot fi imun-mediate sau pot fi mediate toxic. De departe, etiologia virală este cea mai frecventă. Principalele cauze sunt prezentate în tabelul I. Acesta prezintă simplificat principalele etiologii. În practică, orice agent infecțios poate genera și, în majoritatea cazurilor, a putut fi dovedit că generează sau este asociat cu miocardita. [6]

Dintre virusuri, enterovirusurile și, în mod particular, virusul Coxsackie B au fost amplu studiate. Prin tehnici moleculare, elemente ale genomului de enterovirusuri au fost regăsite în 15-30% din specimenele histologice de miocardită și în 7-30% din specimenele de cardiomiopatie dilatativă. [5]. Virusul Coxsackie B a putut fi folosit și pentru modele murine de miocardită. [2]. Fixarea genomului viral în miocard se regăsește în zilele 7-14 de la infectarea generală. Persistența genomului pe termen lung este de prost augur. În ultimul timp, în Europa de Vest frecvența elementelor genetice de enterovirusuri a scăzut în specimenele bioptice de miocardită, fapt pus pe seama dezvoltării generale a imunității contra acestor virusuri, ca urmare a unor epidemii ample și repetate. [5]

Pașii principali în patogeneza miocarditei virale sunt [6,7]:

- Invazia virală. Aceasta este uneori favorizată de existența unor receptori specifici, de exemplu, receptorul pentru virusul Coxsackie B (receptor CAR-6). Un număr mai mare, genetic determinat al acestor receptori, ar favoriza o invazie virală mai amplă. Blocarea acestor receptori ar putea fi o armă terapeutică, dar, până în prezent, această posibilitate a fost folosită doar pe model murin. În interiorul miocitelor de la bolnavii cu miocardită au fost identificate elemente ale virusurilor Coxsackie B (cel

mai frecvent), dar și adenovirusuri, cytomegalovirusul, virusul Epstein-Barr, parvovirusul B19 (frecvent), virusul hepatitei C, herpes virusul 6 sau chiar virusul gripei porcine H1N1. [6]. Formele clinice asociate diverselor elemente virale nu diferă în mod caracteristic de la una la alta. În schimb, formele pur clinico-patologice identificate (nelegate de o anumită etiologie), cum ar fi forma fulminantă, forma cronic persistentă, forma cu celule gigante sau forma cu eozinofile, au evoluție caracteristică, reproductibilă. Până în prezent însă, consecințele terapeutice clare, cum ar fi imunosupresia, se lasă așteptate ca rezultat clinic specific unui anumit virus. [4]. Pentru formele clinico-patologice amintite aceste consecințe există (vezi la subcapitolul respectiv).

• Producerea miocitolizei. Mecanismele prin care apare aceasta pot fi diferite: citoliza produsă direct de invazia virală; citoliza produsă de inflamația consecutivă, cu intervenția citokinelor și a complementului; în sfârșit, apare rapid activarea imună, atât pe linia limfocitară B sau T, cât și prin acțiunea succesivă a autoanticorpilor.

• Faza de rezoluție. În cazurile care evoluează spre vindecare, inflamația scade progresiv în intensitate până la dispariție, concomitent cu definitivarea clearance-ului viral. Rezoluția apare în câteva săptămâni, dar există și rezoluție completă după intervale mai lungi.

În cazurile în care procesul se cronicizează, evoluția spre cardiomiopatie dilatativă poate fi marcată de persistența virală în celule cu autoreplicare și persistența inflamației prin mecanisme autoimune, atât pe linie limfocitară B, cât și T. [5]. Motivele pentru care o miocardită evoluează spre cardiomiopatie dilatativă nu sunt în prezent elucidate. Ele ar putea ține de factorul etiologic al miocarditei, dar și de reacția gazdei, probabil în bună măsură dependentă de zestrea genetică. În prezent, mecanismele patogenice generale nu sunt elucidate, nici markerii care să sugereze riscul evoluției spre cardiopatie cronică, nici tratamentele care ar putea bloca această evoluție. Excepție sunt anumite forme clinice de miocardită care vor fi descrise mai jos.

Pentru a fi mai expliciți, cardiomiopatiile dilatative pot fi noninflamatorii sau inflamatorii, cu sau fără identificarea intracelulară a unor particule virale. Diferențierea se face prin biopsie endomiocardică. Cu toate acestea, în prezent nu s-au identificat criterii care să sugereze folosirea eficientă a unei terapii antivirale sau, alternativ sau concomitent, o terapie imunosupresivă care să blocheze semnificativ evoluția spre formele cronice de cardiomiopatie dilatativă. [5]

Formele etiologice particulare includ forme de miocardită infecțioasă și noninfecțioasă. [5]

Etiologie infecțioasă:

• Virusurile sunt de departe cel mai frecvent implicate. Dintre acestea, cel mai frecvent au fost identificate virusul Coxsackie B și alte

enterovirusuri, parvovirusuri și, în special, B19, cytomegalovirusul, adenovirusuri, virusul hepatitei C și HIV.

• Bacteriile cele mai agresive pe miocard sunt Corynebacterium diphteriae, streptococii, cu cardita reumatismală, miocardita din tuberculoză, miocardita din boala Whipple sau boala Lyme.

• Protozoarele (de exemplu, în boala Chagas) și helminții (miocardita din chistul hidatic sau miocardita din trichinoză) sunt exemple de afectări miocardice care sunt detaliate în capitolele respective.

Etiologie noninfecțioasă:

• Medicamentele pot da adeseori miocardită prin mecanisme de autosensibilizare. Fenomenele clinice se dezvoltă în interval de până la 8 săptămâni de la inițierea noului medicament. Antiepilepticele, sulfamidele, antibioticele, clozapina și multe altele pot fi implicate. Însăși dobutamina, atât de folosită în cazurile grave de insuficiență cardiacă, poate da o formă de miocardită cu eozinofile. [5]

• Miocardita se întâlnește în unele boli generale cu sau fără componentă imună, cum ar fi sarcoidoza, boli de colagen, vasculite, boala Crohn sau tireotoxicoza. [Tabelul I]

• Radiațiile, hipertermia sau hipotermia pot de asemenea genera afectare miocardică.

Prezentare clinică. Miocardita se prezintă în clinică sub numeroase forme, ceea ce produce dificultăți de diagnostic. Coroborarea cu semnele paraclinice de miocitoliză, de modificări ECG (cu diferențierea de infarctul de miocard), de modificări de cinetică imagistică și, mai ales, coroborarea cu aspectul RMN, când este posibilă, pot transa diagnosticul.

Anamneza evidențiază în numeroase cazuri un prodrom viral (febră, mialgii, fatigabilitate). Unii autori au găsit acest prodrom la peste jumătate din cazuri, mergând spre 9 din 10 cazuri. [8]. Aceste manifestări virale prealabile sunt frecvente la copii. [9]. Fatigabilitatea, uneori marcată, persistă și după atenuarea prodromului viral, durând pe toată perioada fazei acute a bolii.

Manifestările de insuficiență cardiacă sunt frecvente în formele medii și severe de boală. Pot domina semnele de insuficiență ventriculară stângă, dar și hepatomegalia de stază și turgescența jugularelor. Formele severe dezvoltă șoc cardiogen.

Durerea retrosternală vagă poate fi un semn autonom, dar ea poate căpăta caracter pericarditic în caz de miopericardită sau chiar caracter patent coronarian. Acesta se datorează frecventei asocierii de spasm coronarian în faza acută a miocarditei.

Aritmiile pot fi de orice fel și, uneori, domină tabloul clinic. În unele forme, ca miocardita cu celule gigante sau cea care însoțește sarcoidoza, se dezvoltă blocuri atrioventriculare, uneori complete.

TABELUL I Cauze de miocardită [2,5,6] – Ordine alfabetică*

Cauze virale	Cauze bacteriene și alte cauze infecțioase	Cardiotoxine	Hipersensibilizare	Boli sistemice efecte sistemice
Adenovirusuri Cytomegalovirus** Echovirusuri V. Coxsackie B** V. urlian V. Epstein-Barr V. gripale V. hepatitice C și B HIV* Parvovirusuri (PVB19)** V. poliomielitic V. rubeolic V. rujeolic V. varicelozosterian V. herpetic	**BACTERII** Chlamydiae Clostridium Corynebacterium difteriae** Neisseria gonorrhoeae Haemophilus Neisseria meningitidis Mycoplasma Pneumococcus Salmonella Streptococcus** Mycobacterium tuberculosis Borrelia Leptospira Treponema pallidum Coxiella burnetii Rickettsia prowazekii **FUNGI** Actinomyces Aspergillus Candida Histoplasma **PROTOZOARE** Entamoeba histolytica Trypanosoma cruzi Plasmodium Toxoplasma **HELMINȚI** Ascaris lumbricoides Echinococcus Schistosoma Trichinella	Alcool** Antracicline** Catecolamine Ciclofosfamidă Cocaină** Metale grele (Fe, Pb) Monoxid de carbon	Antibiotice (cefalosporine, sulfonamide, peniciline) Clozapină Diuretice (de ansă, tiazide) Litiu Metildopa Veninuri de insecte (albine, păianjeni, viespi, scorpioni) Veninuri de șerpi	Boala celiacă Boala Crohn, colita ulceroasă Boli de colagen Boala Wegener Hipereozinofilia Sarcoidoza** Tireotoxicoza Vasculite **Boala de iradiație** **Hipertermia** **Hipotermia**

*Alte cauze rare se regăsesc în bibliografia citată în titlul tabelului.
**Cauze frecvente.

Examenul obiectiv evidențiază oricare din semnele caracteristice sindroamelor descrise mai sus: insuficiență cardiacă stângă, dreaptă sau globală, șoc cardiogen, variate tulburări de ritm și de conducere, semne de pericardită. Uneori persistă semne de pneumopatie virală.

Diagnostic paraclinic. Coroborarea clinicii cu datele paraclinice este esențială, deoarece standardul diagnostic de aur, biopsia endomiocardică, este arareori sau deloc utilizat în practica curentă.

Markerii de citoliză miocardică sunt prezenți la o treime până la două treimi din bolnavi. Troponinele T sau I sunt mult mai frecvent pozitive, atunci când creatin kinaza (CK) sau CK-MB rămân în limite normale. Troponinele se normalizează în prima lună de evoluție. Persistența creșterii lor denotă o necroză evolutivă, într-o variantă severă de boală.

BNP (brain natriuretic peptide) sau ProBNP sunt adeseori crescute, chiar când semnele clinice de insuficiență cardiacă lipsesc, demascând deci o insuficiență cardiacă subclinică.

Semnele de inflamație sunt rareori prezente, infecția de bază fiind virală.

Markerii virali nu sunt concludenți. Nu există nici un paralelism între persistența tisulară a markerilor virali și prezența unor indicatori umorali de infecție virală. [5]

Semnele electrocardiografice pot fi de tip leziune electrică, de tip pericarditic sau să evidențieze aritmii sau tulburări de conducere.

Semnele de leziune electrică, în special supradenivelarea de ST localizată sau extinsă, pot fi datorate unei necroze în evoluție de tip inflamator sau unor manifestări electrice prin spasm coronarian. Ultimele sunt destul de frecvente [5,8] și tranzitorii. Primele, prin necroză inflamatorie, pot conduce la unde Q patologice. Acestea, ca și dezvoltarea unui nou bloc de ramură stâng (BRS) major, sunt însoțite mai des de o evoluție trenantă și nefavorabilă.

O tahicardie sinusală persistentă, chiar fără semne clinice de insuficiență cardiacă, conferă, de asemenea, semnificație prognostică negativă.

Ecocardiografia constituie metoda imagistică cea mai la îndemână. Hipokinezia globală sau segmentară trebuie cercetată cu multă atenție. Deoarece miocardita acută se dezvoltă adeseori la tineri sau adulți de vârstă medie fără patologie prealabilă, identificarea unor tulburări de cinetică este foarte sugestivă pentru o suferință acută. Problema majoră rămâne a diferenția etiologia acestora în inflamatorie sau ischemică.

Hipokinezia globală apare în formele severe de miocardită și este însoțită adeseori și de deteriorarea funcției sistolice a ventriculului stâng. Recuperarea este paralelă cu evoluția formei respective de miocardită (vezi mai departe) și poate fi completă, fără sechele. Dimpotrivă, evoluția

poate fi spre cardiomiopatie dilatativă cronică cu deteriorarea persistentă a funcției de pompă a inimii.

Foarte interesantă este decelarea unor forme localizate de hipo-/akinezie. Ele pot fi persistente și datorate unor forme histologice de miocardită focală (segmentară). Alteori ele sunt tranzitorii și datorate spasmului coronarian intermitent.

Ecocardiografia Doppler tisular poate evidenția disfuncții discrete ale funcției contractile miocardice. Acestea pot fi preambulul unei hipokinezii patente sau, din contră, pot evidenția o disfuncție discretă și recuperabilă a funcției contractile.

Atunci când fereastra ecocardiografică este dificilă, ecocardiografia 3D poate analiza mai bine cinetica segmentară.

Ecocardiografia mai poate arăta alte semne asociate sau semne ale unor complicații, ca modificări de formă ale diverselor cavități, lichidul pericardic sau tromboza intracavitară.

Explorarea radionuclidică nu are în prezent nimic specific pentru miocardită. Excepție face tomografia cu emisie de pozitroni, care are aspect specific în sarcoidoză. [5]

Coronarografia este practicată adeseori pentru a diferenția miocardita acută de suferințele miocardice ischemice. În miocardită, coronarele apar strict normale, spasmul coronarian nu se pune de rutină în evidență. Deoarece există și forme de infarct miocardic de natură ischemică – cu coronare fără leziuni aterosclerotice și cu aspect coronarografic normal (vasculite, embolii lizate spontan, boala coronariană microvasculară) – diagnosticul diferențial cu necroza miocardică este uneori foarte dificil.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) constituie explorarea paraclinică cea mai importantă, cu excepția biopsiei miocardice.

Pe de o parte, ea evidențiază anomaliile de contracție miocardică localizate sau generalizate cu o precizie similară cu o ecocardiografie făcută în condiții de fereastră ultrasonică optimă și, uneori, cu precizie superioară. Se pun în evidență cu precizie modificările de mărime și formă ale ventriculului stâng.

Pe de altă parte, RMN evidențiază, prin modificări specifice diverselor sale secvențe și diverselor substanțe de contrast, inflamația miocardică, atât calitativ, cât și cantitativ. [5]. Se pot diferenția hiperemia și edemul de natură inflamatorie și necroza miocardică consecutivă. Diferențierea modificărilor inflamatorii față de cele ischemice este majoră în diferențierea miocarditei de sindroamele coronariene acute. [8]

Criteriile RMN de pozitivitate pentru miocardită au fost recent sistematizate în așa-numitele criterii Lake-Louise și sunt descrise în Poziția ESC asupra miocarditei acute. [2]

Este foarte important a se efectua RMN în primele 14 zile de la debutul clinic. Ulterior, semnele de inflamație miocardică se estompează rapid.

În viitor se așteaptă informații suplimentare importante prin folosirea, în cadrul explorării RMN, a markerului Fluor-19 care pune în evidență inflamația bogată în macrofage. [5]

Endobiopsia miocardică reprezintă și în prezent standardul de aur în diagnosticul pozitiv al miocarditei și al formelor sale specifice.

În centrele experimentate, frecvența accidentelor semnificative ale biopsiei este sub 1 la 1 000. Deoarece inflamația miocardică poate fi distribuită neuniform, multe centre recomandă biopsie în ambii ventriculi, cu aceeași frecvență a complicațiilor, dar cu acuratețe diagnostică mult sporită. [5]

Criteriile pozitive pentru inflamația miocardică au fost descrise de multă vreme (1986) și sunt cunoscute sub numele de criteriile Dallas, publicate în 1987. [10]. În esență, existența în preparatul bioptic a unui infiltrat inflamator fără carcteristicile unei inflamații postischemice, însoțit de afectare/necroză miocitară constituie criterii net pozitive. Dacă infiltratul este mai puțin intens și necroza miocitară este absentă pozitivitatea este la limită. [4,10]

La o singură biopsie pozitivitatea acestor criterii în cazuri considerate ulterior drept miocardită certă este de doar 25%. Dacă se fac 5 biopsii, pozitivitatea crește la aproape 70%. [4]

Criticile aduse acestor criterii au fost numeroase, unii considerând chiar aceste criterii depășite. [4]. A fost criticat faptul că există dovedită prezența unor genoame virale în miocite fără ca acele criterii Dallas să fie prezente și, de asemenea, că nu există o corelație între criteriile Dallas și răspunsul terapeutic. [4]

În prezent, există o multitudine de teste genetice de identificare a unor markeri ADN sau ARN în materialul bioptic, dar și în sânge. Scopul principal al primei etape ar fi de a diferenția formele virale agresive de cele mai puțin agresive sau nonvirale. [2]. În cazul primelor, modalități terapeutice de adsorbție a markerilor virali au fost experimentate, în cazurile nonvirale imunosupresia agresivă ar fi indicată. Până în prezent nu există însă indicații și consecințe terapeutice standardizate pe baza criteriilor imunohistochimice.

Cu toate acestea, în lipsa, până în prezent, a unor alte criterii histologice standardizate bazate în special pe imunohistochimie, criteriile Dallas sunt considerate în continuare valabile și utile. [2,5]. Corelarea acestor criterii endobioptice cu aspectul RMN, când este posibilă, poate conferi un mare grad de certitudine diagnosticului pozitiv de miocardită.

Diagnostic pozitiv. Unii autori [5] sugerează anumite modalități de încadrare a diagnosticului de miocardită în funcție de criteriile paraclinice avute la dispoziție.

Se iau în considerare criterii paraclinice comune: pozitivitatea *troponinelor, leziune ECG* miocardică, *hipo-/akinezie fără altă cauză la ecocardiografie* sau *RMN.*

Dacă minim unul din aceste criterii este pozitiv, în absența simptomelor, se poate pune *suspiciunea de miocardită subclinică.* Nu există indicații generale terapeutice la această categorie.

Dacă minim unul din criteriile paraclinice amintite este pozitiv și există simptome, se poate afirma diagnosticul de *miocardită acută probabilă.* Tratamentul este diferențiat în funcție de formele clinice (vezi imediat mai departe).

Dacă există biopsie miocardică și criterii de pozitivitate, se poate pune diagnosticul de *miocardită acută sigură.* În aceste condiții pot lipsi chiar criteriile paraclinice menționate mai sus sau ele pot fi ambigue. Tratamentul este diferențiat în funcție de criteriile histoimunochimice.

Forme clinice. ***Miocardita acută „clasică"*** are simptomele și semnele descrise, cu dominanța fatigabilității și a dispneei de efort în peste trei sferturi din cazuri, palpitații și artimii evidențiate ECG în jumătate și durere de tip coronarian într-un sfert.

Recuperarea funcției cardiace deteriorate apare rapid la o treime dintre bolnavii tratați corect inițial cu suport hemodinamic. În caz că funcția cardiacă nu a fost inițial afectată, vindecarea este și mai frecventă.

Uneori există recăderi, în special în formele de miopericardită. Acestea se tratează ca în cazul primului episod și recăderea nu influențează negativ prognosticul. [5]

Miocardita fulminantă apare cam la a 10-a parte din bolnavii cu miocardită diagnosticată bioptic. Infiltratul inflamator este generalizat, funcția cardiacă este diminuată în condițiile unui ventricul stâng nedilatat și ceva mai gros (prin infiltrat inflamator). Sub tratament standard recuperarea este bună și un studiu citat [5] arată că peste 9 din 10 bolnavi trăiau fără a fi tansplantați la o urmărire de peste 10 ani.

Miocardita cu celule gigante este, probabil, cea mai severă formă de miocardită. Debutul este mai insidios ca la miocardita fulminantă, suprapunându-se cu cel al miocarditei comune. Prezentarea clinică este severă, la insuficiență cardiacă și aritmii se adaugă adeseori blocuri atrioventriculare de grad înalt. În ciuda unui tratament standard corect nu apare recuperarea funcției cardiace, iar în 6 luni evoluția este de cele mai multe ori spre deces. [5]

Dacă s-a practicat biopsia, infiltratul inflamator cuprinde numeroase celule gigante care nu formează granuloame și a căror natură nu este clară.

Evoluția acestei forme este dramatic îmbunătățită prin tratament imunosupresor, și anume imunosupresie combinată, care cuprinde de obicei și ciclosporina.

Miocardita cu eozinofile este o formă polimorfă care cuprinde cel puțin trei entități. Prima este miocardita *succesivă alergiei la un agent extern,* de obicei *medicament.* Atenția medicului ce asociază apariția miocarditei cu noul medicament, oprirea acestuia și tratamentul cortizonic duc de obicei la recuperare completă. O altă formă este miocardita asociată altor *condiții de hipereozinofilie,* cum ar fi miocardita asociată cu endocardita Loeffler. Tratamentul și prognosticul depind de eficiența tratamentului condiției cauzatoare. În sfârșit, există o formă *fulminantă de miocardită cu eozinofile,* care necesită tratament imunosupresiv agresiv. [5]

Cardiomiopatia peri-partum, care apare în ultima lună de sarcină sau în primele 5 luni de lehuzie la o femeie fără afectare cardiacă prealabilă a fost adeseori asociată cu modificări inflamatorii miocardice atunci când s-a efectuat biopsie. Evoluția este de cele mai multe ori spre recuperare sub tratament standard, de aceea biopsia miocardică nu este indicată.

Evoluție. Prognostic. În forma clasică de miocardită recuperarea completă sub tratament standard apare în 50% din cazuri. În 25% din cazuri boala se cronicizează. În alte 15-25% din cazuri evoluția este acut nefavorabilă și necesită suport hemodinamic intens și, atunci când sunt elemente indicative, tratament imunosupresiv susținut. În lipsa oricărui efect, transplantul cardiac rămâne în aceste cazuri unica soluție terapeutică, dacă poate fi aplicată. [2]

Într-o luare de poziție europeană [2] privind miocardita, există o sinteză excelentă privind evoluția posibilă a bolii în funcție de posibila etiologie și de formele clinice individualizate.

În această sinteză se menționează clar că în punctul de declanșare a bolii intervine și factorul genetic. Acesta nu este suficient de bine cunoscut în prezent, dar are un rol cert în modul ulterior de evoluție a miocarditei.

Pe acest fond intervine factorul patogen. Acesta este infecțios, de cele mai multe ori (viral, mai rar bacterian, parazitar sau de altă natură), dar poate fi și noninfecțios, de tip alergen medicamentos, toxină, factor autoimun și altele, mai rare.

Factorul patogen induce injuria miocitară. Concomitent apare activarea imună. Aceasta este faza de miocardită acută.

Miocardita acută poate evolua spre vindecare, cu eliminarea agentului infecțios sau nonifecțios și dispariția reacției imunitare. În medie, acest fenomen apare în jumătate din cazuri, cu variații mari în funcție de agentul patogen, dar și de factorul genetic.

Într-un sfert din cazuri evoluția este fulminantă și, în lipsa unor mijloace terapeutice excepționale (inclusiv transplantul cardiac), apare decesul.

În alt sfert din cazuri miocardita se cronicizează. În funcție de factorul patogen, forma cronică cuprinde sau nu un agent infecțios. Fenomenul inflamator cronic, care include elemente autoimune, este întot-

deauna prezent și consistent. Cu timpul inflamația se atenuează și apare cardiomiopatia dilatativă cronică.

La copii procesul de vindecare poate fi prelungit, sunt citate vindecări după mai mult de 8 ani de evoluție. [5]. La adulți evoluția cronică este de mai scurtă durată. În această fază diferențierea cardiomiopatiei dilatative cronice idiopatice de cea postmiocarditică nu mai este atât de importantă, deoarece nici o formă de tratament presupus patogen nu mai este eficientă.

Tratament. Tratamentul este diferențiat în funcție de forma clinică și, evident, de elementele etiopatogenice, dacă pot fi identificate. Există o componentă standard a tratamentului și alta specifică pentru eventuala etiopatogenie particulară.

Tratamentul standard include măsuri generale, suport hemodinamic, tratamentul aritmiilor și, uneori, anticoagularea.

Bolnavii suspecți de miocardită trebuie internați de urgență, deoarece evoluția poate fi imprevizibilă. Dacă nu au insuficiență cardiacă sau aritimii, vor beneficia de repaus relativ la pat și investigațiile care să definească forma clinică și etiologia. Unele medicamente care se dau de regulă în complicații pot fi administrate și atunci când deteriorarea hemodinamică este ușoară sau absentă. Astfel, se pot administra betablocante în caz de tahicardie sinusală, inhibitori de enzimă de conversie (IECA) sau sartani, pentru a preveni eventuala remodelare, și spironolactonă, pentru a reduce eventuala evoluție cronică cu fibroză. Studii controlate care să dovedească beneficiul acestor terapii în lipsa deteriorării hemodinamice lipsesc. A existat opinia că un antiinflamator nonsteroidian ar fi util, în special în formele de miopericardită, dar unele studii experimentale, reduse ca număr, au sugerat un efect chiar dăunător al antiinflamatoriilor nesteroidiene date de rutină. În final, în astfel de cazuri, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) se mărginește să afirme că nu există o recomandare oficial acceptată și noi studii sunt necesare. [2]

În caz de deteriorare hemodinamică, se aplică recomandările standard ale ghidurilor de insuficiență cardiacă internaționale. [2,5,11]. În formele ușoare, IECA sau sartani, spironolactonă, alte diuretice și betablocante se folosesc de rutină. Repausul la pat și oxigenoterapia devin obligatorii. În forme mai severe, suportul inotrop cu dobutamină, dopamină sau chiar milrinonă sau levosimendan sunt recomandate. În formele foarte severe, se poate folosi balonul de contrapulsație sau mijloace de suport hemodinamic mai avansate. [2,5,11]

Aritmiile nu au un tratament specific. Betablocantele și, după caz, amiodarona sunt folosite în mod convențional. Stimularea temporară trebuie utilizată în caz de tulburări de conducere importante. Nu se recomandă implantarea definitivă a unui defibrilator, căci miocardita poate recupera într-o proporție mare, dar imprevizibilă, de cazuri. De aceea,

se recomandă folosirea, în astfel de cazuri, a așa-numitei veste vitale (lifevest), care ajută la depășirea perioadei supraacute. [2]

Terapia imunomodulatoare constituie în prezent un tratament neconsacrat, dar care trebuie cunoscut și aplicat în cazuri selectate.

Terapia antivirală nu este aprobată oficial în ghiduri. Acyclovir sau ganciclovir se folosesc în infecțiile herpetice, dar efectul lor în miocardita herpetică nu este dovedit. Date preliminare privind beta-interferonul în cazuri de infecție cu adenovirusuri sau enterovirusuri au arătat eliminarea genomului viral intramiocardic și, în cazuri cu disfuncție de pompă, s-a demonstrat o îmbunătățire clinică imediată. În infecții cu enterovirusuri s-a obținut chiar un prognostic mai bun la 10 ani. [2,11]

Vaccinurile ar putea fi o altă opțiune terapeutică de viitor. Unele studii clinice au arătat rezultate pozitive în miocardite. [11]. Pe de altă parte, miocarditele produse de vaccinări cu rol general antiinfecțios au scăzut mult, probabil prin calitatea superioară a vaccinurilor fabricate în prezent.

Imunoglobulinele în doze mari, intravenos, ar putea fi folosite în formele severe atât virale, cât și autoimune, fără a putea fi recomandate oficial în prezent. [2,11]

Imunoadsorbția anticorpilor antimiocardici are dovezi clinice pozitive pe studii mici și este în prezent studiată în trialuri de anvergură mai largă. [2]

Terapia imunosupresivă constituie principala speranță terapeutică în formele virus-negative. Există numeroase trialuri de mică anvergură și unele au rezultate pozitive. [2,5,11]

Medicamentele folosite au fost steroizi, steroizi plus azatioprină sau combinația steroizi, azatioprină și ciclosporină. Până în prezent, rezultate pozitive au fost obținute în miocarditele virus-negative, în special cele cu autoanticorpi. [2]. În luarea sa de poziție, ESC recomandă în mod oficial imunosupresia în formele clinice de miocardită cu celule gigante și cea limfocitară, dacă este dovedită absența genomului viral. [2].

Tratamente variate. Perspective

Tratamentul miocarditelor asociate unor agenți infecțioși nonvirali poate folosi agenții antiinfecțioși specifici, cum ar fi în infecția cu Mycoplasma sau în boala Lyme. [11]

În miocardita asociată celiachiei, dieta fără gluten a dat rezultate. În studii experimentale, anticorpi contra factorului antitumoral, antagoniști ai receptorilor opiacei sau administrarea nazală de miozină cardiacă au dat rezultate pozitive. Extrapolarea în clinica umană poate fi de viitor. [9,11]

În China au fost publicate studii clinice asupra a peste 3 000 de bolnavi folosindu-se diverse remedii din plante din medicina tradițională.

În mod evident, aceste studii trebuie replicate pentru a putea fi recomandate în practica curentă [11].

Terapiile bazate pe celule limfocitare care inhibă selectiv răspunsul celular T, induc apoptoza celulelor T sau amplifică activitatea celulelor T reglatoare sunt, de asemenea, în curs de dezvoltare. [5]

În prezent, există numeroase studii clinice în desfășurare care evaluează rolul markerilor genomici virali în monitorizarea evoluției și a diverselor forme experimentale noi de tratament, ca și evaluarea rolului altor markeri serologici. [11]. Studii clinice dedicate terapiilor diverselor forme clinico-patologice de miocardită și tratamentele agresive experimentate sunt pe larg monitorizate în literatură. [11]

Transplantul cardiac este ultima soluție, radicală. El poate fi aplicat în orice formă de evoluție nefavorabilă, acută sau cronică. După cum se știe, disponibilitatea transplantului cardiac este limitată, în special de către factorii biologici (histocompatibilitate). Până la identificarea donatorului potrivit se recomandă, când este posibil, utilizarea mijloacelor de suport mecanic cardiac pe termen mediu sau lung. [11]

Sumar. Miocardita este o inflamație a miocardului de natură non-ischemică, nontraumatică și nongenetică. Etiologia virală este cea mai frecventă. Etiologia infecțioasă de altă natură, etiologia toxică, prin hipersensibilizare sau din unele boli sistemice contribuie, de asemenea, la apariția bolii. De câte ori este posibil, diagnosticul trebuie făcut prin biopsie endomiocardică, prin care se regăsesc criterii riguroase histologice și imunohistochimice. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe criterii clinice, paraclinice comune – troponine, leziune ECG, hipo-/akinezie fără altă cauză evidentă la ecocardiografie sau RMN și, atunci când există, pe criterii imunohistochimice la biopsia miocardică. Combinând aceste criterii, putem pune diagnosticele de miocardită subclinică posibilă, miocardită acută probabilă sau miocardită acută sigură. Formele clinice mai clar definite sunt: miocardita acută „clasică", miocardita fulminantă, miocardita cu celule gigante, miocardita cu eozinofile și miocardita peri-partum.

În general, în forma „clasică" evoluția este spre vindecare în jumătate din cazuri, fulminantă, cu evoluție spre deces în lipsa unor măsuri radicale (transplant), într-un un sfert și evoluție spre cronicizare în alt sfert din cazuri.

Tratamentul standard cuprinde repaus la pat, suport hemodinamic, când este cazul, și tratamentul aritmiilor. Unii autori recomandă betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie și chiar spironolactonă, când nu sunt contraindicații. În schimb, antiinflamatoriile nesteroidiene nu sunt în prezent indicate. Tratamentele antivirale nu sunt în prezent recomandate de rutină, dar în anumite etiologii, ca cea herpetică, au dat rezultate. Tratamentul cu imunoglobuline intravenos a dat rezultate de la neutru

la pozitiv în literatura pediatrică. Tratamentul imunosupresiv este recomandat în forme nonvirale dovedite și, în special, în formele cu celule gigante, cu infiltrat limfocitar și în unele forme cu infiltrat eozinofilic. Tratamentele cortizonic, cortizon plus azatioprină sau adăugarea la acestea de ciclosporină au fost utilizate cu succes în diverse forme clinicopatologice nonvirale, dar nu pot fi recomandate de rutină în orice formă „clasică" de miocardită.

Transplantul cardiac rămâne opțiunea radicală în caz de evoluție nefavorabilă, acută sau cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al, Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-842.
2. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., et al, Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:2636-2648.
3. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., et al, Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3-14.
4. Baughman K.L., Diagnosis of myocarditis. Death of Dallas Criteria. Circulation 2006;113:593-595.
5. Cooper L.T. Jr., Knowlton K.U., Myocarditis. In "Braunwald`s Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine", 10th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015 p. 1589-1602.
6. Cooper L.T. Jr., Etiology and pathogenesis of myocarditis - UpToDate. Wolters Kluwer, 2015.
7. Magnani J.W., Dec G.W., Myocarditis - Current Trends in Diagnosis and Treatment. Circulation 2006;113:876-890.
8. Cooper L.T. Jr., Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in adults-UpToDate. Wolters Kluwer, 2015.
9. Allan C.K., Fulton D.R., Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in children-UpToDate. Wolters Kluwer, 2015.
10. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., et al, Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovascular Pathol 1987;1:3-14.
11. Cooper L.T. Jr., Treatment and prognosis of myocarditis in adults – UpToDate. Wolters Kluwer, 2015.

PERICARDITA INFECȚIOASĂ

George Sebastian Gherlan

Prezentare generală. Pericardul este un sac fibroelastic compus din două foițe – viscerală și parietală – între care există o cavitate numită cavitatea pericardică. La persoanele sănătoase, această cavitate conține

între 15 și 50 ml de lichid clar, ultrafiltrat din plasmă, care are rolul de a menține mobilitatea cordului în interiorul sacului, acționând ca un lubrifiant. Pericardita reprezintă inflamația sacului pericardic. Deși etiologia pericarditelor este variată, indiferent de tipul agresiunii (infecțioasă, chimică, metabolică, neoplazică, radiații etc.), răspunsul pericardului este relativ nonspecific, implicând inflamația pericardului și, de obicei, creșterea cantității de lichid din sacul pericardic ce va conține fibrină și diferite tipuri de celule în diverse combinații. [1]

Istoric. În anul 1892, William Osler atrăgea atenția asupra faptului că pericarditele sunt adesea subdiagnosticate de către medici (*„Probabil nici o altă boală atât de serioasă nu este atât de frecvent trecută cu vederea de către clinicieni."*). În afară de a fi un bun clinician, Sir Osler era și un bun anatomopatolog și își efectua singur autopsiile, constatând frecvent existența unor pericardite nediagnosticate sau a unor sechele ale unei pericardite nediagnosticate. El face clar diferența dintre pericarditele așa-zis „uscate" și cele exsudative. [2]

Etiologie. Pericarditele pot fi împărțite în: idiopatice, noninfecțioase și infecțioase.

Datorită dificultăților în identificarea agenților etiologici ai pericarditelor, mai ales în formele acute, autolimitate, de boală, frecvent cauza rămâne neidentificată iar aceste pericardite sunt catalogate ca idiopatice. Între 40-86% dintre pericardite sunt astfel descrise ca fiind de cauză idiopatică. [4]. Probabil că cele mai multe dintre aceste pericardite așa-zis idiopatice sunt de fapt virale sau autoimune.

Cauzele noninfecțioase pot fi: boli autoimune, neoplazii, boli cardiace, traumatice, metabolice sau chimice. [Tabelul I]

Cauzele infecțioase, alături de cele idiopatice sunt responsabile pentru majoritatea pericarditelor. Acestea includ cauze virale (cele mai frecvente), fungice, bacteriene și prin protozoare. [Tabelul II]

Majoritatea pericarditelor virale sunt determinate de infecțiile cu enterovirusuri. Dintre acestea, virusurile Coxsackie A și B sunt cel mai frecvent implicate. [3,6,7,8,9]. Infecțiile virale ale pericardului sunt cel mai adesea însoțite de afectarea miocardului subiacent, entitate ce poartă numele de miopericardită. Unele studii arată implicarea frecventă a cytomegalovirusului, a herpes virusului și HIV la adulți, în vreme ce etiologia enterovirală pare a fi cea care predomină la copii. [7,10]. Etiologia virală este mai rar dovedită la pacienții care se prezintă cu exsudat pericardic fără pericardită, mai ales atunci când volumul exsudatului este mare. [11]. Infecția HIV este o excepție de la această regulă. În spitalele în care sunt tratați și pacienți cu infecție HIV, 7% dintre exsudatele pericardice au avut la bază infecția HIV, iar 28-33% din totalul exsudate-

lor cu răsunet clinic au avut ca agent etiologic HIV. Având în vedere tendințele actuale în ceea ce privește tratamentul infecției HIV, este de așteptat ca acest aspect să se modifice în viitor.

TABELUL I Cauze noninfecțioase de pericardită [4,5]

Boli autoimune
Boli inflamatorii sistemice – lupusul, poliartrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Sjögren, vasculite, boli mixte de țesut conjunctiv *Boli autoinflamatorii* – febra mediteraneană și sindromul periodic asociat cu factorul de necroză tumorală (TRAPS) *Altele* – granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă, sarcoidoza, boli inflamatorii intestinale (Crohn, rectocolita ulcerohemoragică), boala Whipple, arterita cu celule gigante, boala Behçet, reumatismul articular acut
Neoplazii
Metastatice – cancere de sân sau pulmonare, boala Hodgkin, leucemie, melanom malign *Primare* – rabdomiosarcomul, teratoame, fibroame, leiomioame *Paraneoplazice*
Boli cardiace
pericardita de acompaniament din infarct (precoce), sindromul Dressler (tardiv post-infarct), miocardita, anevrismul disecant de aortă
Traumatisme
contuzii, penetrante, iatrogene
Metabolice
hipotiroidism, uremie, sindromul de suprastimulare ovariană
Chimice
Procainamida, Isoniazida, Hidralazina – cu mecanism intricat cu lupusul indus medicamentos Altele – metisergid, dantrolen, anticoagulante, trombolitice, fenitoină, fenilbutazonă, doxorubicină

TABELUL II Cauze infecțioase de pericardită [3,5]

Virusuri
Coxsackie A, Coxsackie B, Echovirus, Adenovirus, Virusul urlian, Virusuri gripale A și B, Virusul varicelozosterian, Cytomegalovirusul, Virusul Epstein-Barr, Virusul Herpes simplex, Virusul hepatitic B, Virusul imunodeficienței umane (HIV)
Fungi
Aspergillus, Candida, Blastomyces, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum
Bacterii
Streptococcus pneumoniae și alte specii de streptococi, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Neisseriae gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Salmonella spp., Yersinia spp., Francisella tularensis, Pseudomonas spp., Campylobacter, Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia spp., Actinomyces spp., Mycobacterium tuberculosis și alte mycobacterii, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Borrelia burgdorferii, Coxiella burnetii
Protozoare
Entamoeba histolytica, Toxoplasma gondii, Toxocara canis, Schistosoma, Trypanosoma cruzii, Taenia solium

Practic, orice specie bacteriană poate popula pericardul și poate conduce la apariția pericarditei. Pericarditele bacteriene sunt pericardite cu aspect purulent. La baza producerii acestora stau cel mai adesea bacterii Gram pozitive — stafilococi și streptococi. Tendința ultimilor ani este ca, dintre streptococi, S. pneumoniae să apară mai rar ca agent etiologic, iar bacteriile Gram negative să fie din ce în ce mai frecvent implicate. [3]. Bacterii anaerobe din speciile Fusobacteria, Peptostreptococcus, Actinomyces, Prevotella pot fi întâlnite ca agenți etiologici atunci când survin perforații ale esofagului și mediastinite, însă pot însămânța pericardul și pe cale hematogenă. [3]. Neisseria meningitidis poate produce pericardită fie în cazul unei meningococemii, fie ca sediu primar al infecției, mai ales în cazul meningococului de grup C. [13]. În cazul infecției meningococice, pericardita poate apărea și ca o complicație imună, reactivă, la distanță de locul infecției propriu-zise. [13,15]. Borrelia burgdorferi poate produce pericardită, însă miocardita este un fenomen mai frecvent întâlnit în cadrul bolii Lyme. [16,17]. Germeni atipici, precum Mycoplasma pneumoniae sau Legionella pneumophila, au fost de asemenea izolați din lichidul pericardic [18,19]. Mycobacterium tuberculosis este frecvent implicat în apariția pericarditelor în țările în curs de dezvoltare, mai ales în cele în care există o incidență crescută a infecției HIV. [14,20]

La copii, ordinea frecvenței implicării agenților etiologici bacterieni este: Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis. [3]

Pericarditele fungice apar relativ rar, însă, în ultimii ani, acestea sunt diagnosticate din ce în ce mai frecvent, în parte datorită evoluției tehnicilor de diagnostic și în parte datorită creșterii numărului pacienților susceptibili (imunocompromiși, alimentați parenteral, cu administrări prelungite de antibiotice, arsuri severe, malignități). [21,22]. Cel mai frecvent sunt implicate Candida spp., Aspergillus spp. și Criptococcus neoformans. [20-24]. Histoplasma capsulatum poate produce pericardită, cel mai adesea reactivă, sterilă. [3]

Paraziții care pot produce pericardite sunt expuși în tabelul II. Pericarditele parazitare sunt entități rare și probabil subdiagnosticate. În zonele în care agenții etiologici sunt endemici, pericarditele prin protozoare sunt relativ frecvent întâlnite și diagnosticate – este cazul, de exemplu, al tripanosomiazei în America și Africa (boala Chagas și, respectiv, boala somnului). [25]

Epidemiologie. Datele referitoare la epidemiologia pericarditelor sunt rare, probabil datorită faptului că această afecțiune este frecvent subclinică. Într-un studiu american, într-un spital pluridisciplinar s-a descris o frecvență de 1 la 1 000 dintre cazurile internate. [26]. Dintre cazurile care se prezintă într-un serviciu de urgență și prezintă supradenive-

lare a segmentului ST, 1% sunt de fapt pericardite. [27]. Aproximativ 5% dintre cazurile care ajung la camerele de gardă acuzând dureri precordiale ar putea fi pericardite, conform unui studiu finlandez din 2014. [28]. Pericarditele pot apărea la orice vârstă și afectează ambele sexe. Nu există date solide care să indice dacă unul dintre sexe este mai frecvent afectat, nici dacă incidența pericarditelor este mai mare la o anumită vârstă. Pericarditele bacteriene apar mai frecvent la vârstele extreme (copii și bătrâni).

Patogenie. Între cele două foițe ale pericardului, viscerală și parietală, între care se găsesc în condiții normale între 15 și 50 ml de lichid, cantitatea de lichid care se poate acumula fără a produce modificări hemodinamice este de 120 ml. [2]

Pericarditele virale sunt adesea asociate cu miocardite (clinic manifeste sau subclinice), infecțiile virale propagându-se pe cale hematogenă și însămânțând concomitent miocardul și pericardul. Inflamația pericardului implică ambele foițe și poate duce la acumularea în cavitatea pericardică a unui lichid seros, serofibrinos sau sanguinolent. În majoritatea cazurilor, pericarditele virale se rezolvă complet, fără sechele. [29]. Există un număr mic de pacienți la care pericardita poate fi recidivantă. [30,31]. Este de menționat că la acești pacienți cel mai adesea originea virală nu a fost dovedită și, deci, probabil există o componentă autoimună care contribuie la apariția recidivelor. Spre deosebire de pericarditele purulente sau hemoragice, rezolvarea cu sechele este mult mai rară.

Pericarditele purulente (bacteriene sau fungice) pot apărea:

- ca urmare a însămânțării directe a germenilor, fie ca și consecință a unei mediastinite sau pneumonii bacteriene, fie după traume sau chirurgie cardiacă; [32]
- prin diseminare hematogenă în cadrul unei bacteriemii sau septicemii. Uneori însămânțarea se poate produce pe fondul unui exsudat preexistent de altă cauză; [3]
- prin contiguitate din interiorul cordului, în cadrul unei endocardite sau miocardite bacteriene. Apar mai frecvent în endocarditele stafilococice, de obicei prin extensia și ruperea unui abces perivalvular în pericard; [34]
- prin contiguitate dintr-un focar supurativ subdiafragmatic.

În pericarditele bacteriene, chiar dacă inițial lichidul poate fi clar, de obicei devine rapid purulent și, în mod caracteristic, apar adeziuni intrapericardice, cloazonări și calcificări ce pot conduce la apariția pericarditei constrictive.

Fiziologia pericardului include 3 funcții principale:

1. Funcția mecanică – contribuie la eficientizarea activității cardiace, limitând dilatarea și menținând complianța ventriculară. Pericardul creează o cameră cu presiune subatmosferică ce ajută la umplerea atrială.

2. Funcția membranoasă – pericardul izolează cordul, reducând fricțiunea cu organele învecinate și limitând extensia spre cord a unor eventuale infecții sau procese proliferative.

3. Funcția ligamentară – pericardul fixează cordul la structurile anatomice din jur (diafragm, stern, pleură). [26]

Atunci când funcția membranoasă este depășită în cadrul unei pericardite infecțioase, celelalte două funcții sunt influențate. Acumularea de lichid în sacul pericardic duce la creșterea presiunii și influențează dinamica inimii. Atunci când această acumulare se produce rapid, datorită faptului că pericardul are o capacitate limitată de a se destinde rapid, poate apărea tamponada cardiacă, care conduce la limitarea umplerii diastolice cu reducerea volumului și debitului cardiac. Acumularea în timp mai lung a unei cantități de lichid, chiar de până la 1 500 ml de lichid, poate să nu producă tamponadă. [34]

O formă particulară de evoluție este pericardita constrictivă. Aceasta se dezvoltă datorită inflamației marcate și îngroșării fibroase a pericardului. Cele două foițe se pot lipi una de cealaltă sau de miocard. Țesutul fibrotic conține adesea depozite de calciu. Pericardul indurat și îngroșat împiedică umplerea ventriculară normală, scăzând debitul cardiac. Presiunea diastolică în atrii, ventricule și patul venos tinde să se uniformizeze. Apar astfel congestia venoasă sistemică și, în consecință, extravazarea lichidului la nivelul capilarelor ce se manifestă clinic prin edeme și, în cele din urmă, ascită, uneori pleurezie. Hipertensiunea venoasă hepatică cronică poate conduce la apariția cirozei hepatice „cardiace", uneori decompensarea acestei afecțiuni fiind prima cauză de prezentare a pacientului la medic.

Manifestări clinice. În funcție de evoluția în timp, pericardita poate fi acută, subacută sau cronică.

Pericardita acută se dezvoltă rapid, prin inflamația pericardului, și adesea conduce la apariția unui revărsat pericardic variabil ca și cantitate. Inflamația se poate extinde și la nivelul miocardului subiacent. Efectele hemodinamice sunt rare, la fel și tulburările de ritm. Tamponada cardiacă este posibilă. Boala acută poate evolua în subacută sau cronică. Aceste forme evoluează de obicei mai lent, iar pe primul plan se află revărsatul pericardic și nu inflamația.

Pericardita subacută este cea care se dezvoltă și persistă săptămâni sau luni după un eveniment declanșator. Atunci când se depășesc 6 luni de evoluție, pericardita este considerată cronică.

Manifestările clinice în pericarditele acute variază în funcție de etiologie.

Astfel, în pericarditele virale și în cele idiopatice, pe primul plan se află de obicei durerea – frecvent retrosternală, cu iradiere spre gât și umeri, accentuată de respirație, tuse, înghițire, eructație sau poziția

în clinostatism. [35]. În mod caracteristic, durerea se reduce în intensitate atunci când pacientul este în șezut sau în picioare și se apleacă spre înainte. Manifestările generale ale unei viroze pot însoți durerea din pericardită: febră (prezentă la peste 50% dintre pacienți [3], stare generală modificată, mialgii, artralgii, uneori tuse și expectorație.

Pericarditele bacteriene apar de obicei pe fondul unor infecții bacteriene severe (mediastinite, septicemii, abcese subfrenice etc.). De aceea, manifestările bolii de bază sunt de obicei pe primul plan, iar uneori manifestările pericarditei sunt în mod eronat puse pe seama infecției bacteriene preexistente și pot apărea erori de diagnostic. În pericarditele bacteriene febra este aproape întotdeauna prezentă. Frecătura pericardică – perceptibilă cel mai bine cu diafragma stetoscopului pe marginea stângă a sternului – apare cam la o treime dintre pacienți. [36,37]. Dispneea și tahicardia sunt frecvent prezente și sunt frecvent considerate manifestări ale bolii de bază. În pericarditele tuberculoase durerea este prezentă în 39-76% dintre cazuri. [3]. Manifestările sistemice ale tuberculozei sunt și ele prezente: scăderea ponderală, transpirațiile nocturne, paloarea tegumentară. Pericarditele din infecția HIV sunt de obicei subclinice.

Frecătura pericardică clasică are 3 faze care corespund mișcării cordului în sistola atrială (de aceea această fază nu se aude la pacienții cu fibrilație atrială), sistola ventriculară și în cadrul fazei de umplere rapidă a ventriculelor din diastola ventriculară. Este posibil să existe frecături la care una sau două faze să nu fie prezente. [38]. Spodick descrie fricțiunea trifazică la 56% dintre pacienți, bifazică la 33% dintre pacienți și monofazică la 15%. [38]. Frecătura pericardică variază mult ca intensitate în decurs de ore, uneori putând fi chiar tranzitorie, astfel încât frecvența raportării acestei manifestări clinice este raportată diferit și în funcție de frecvența cu care este auscultat cordul pacientului. Uneori, pentru a diferenția frecătura pericardică de o frecătură pleurală este utilă oprirea temporară a respirației pacientului.

Complicațiile pericarditelor pot fi imediate sau la distanță. Complicațiile imediate includ: asocierea miocarditei, tamponada cardiacă cu posibilitatea evoluției chiar către deces. La distanță poate apărea pericardita constrictivă (vezi mai sus).

În majoritatea cazurilor, evoluția este însă favorabilă, iar complicațiile apar din ce în ce mai rar, chiar și în formele cu alte etiologii decât virală sau idiopatică, datorită progreselor în ceea ce privește terapia. Uneori evoluția poate fi grevată de apariția recidivelor.

Diagnostic. ***Diagnosticul clinic*** de pericardită acută este de obicei suspectat clinic atunci când pacientul se prezintă cu durerea retrosternală caracteristică, iar la auscultație se identifică frecătura pericardică. Pericardita trebuie de asemenea suspectată atunci când avem de a face cu un

pacient cu febră persistentă de cauză neprecizată sau când se identifică o cardiomegalie de cauză neprecizată.

Un mare număr de agenți patogeni poate sta la baza apariției pericarditelor infecțioase (vezi tabelul II). Rata de stabilire a *etiologiei pericarditelor* este adesea scăzută. Acest fapt a fost ilustrat în 3 studii ce au inclus un număr total de 784 de pacienți cu pericardită, cărora li s-au făcut investigații exhaustive în încercarea de a stabili etiologia [39-41]. S-a reușit stabilirea etiologiei doar la 130 dintre pacienți (17%). Cele mai frecvente cauze în aceste studii au fost neoplaziile (5%), tuberculoza (4%), cauze autoimune (5%) și infecții bacteriene (1%). În țările dezvoltate, în lipsa unei cauze evidente medicale sau chirurgicale de pericardită, majoritatea cazurilor sunt fie virale, fie idiopatice (probabil majoritatea tot virale). [4,5,39-41]. Pericarditele virale sau idiopatice au o evoluție favorabilă relativ rapidă sub tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene. Datorită evoluției benigne a celor mai frecvente tipuri de pericardite, eforturile inițiale ar trebui îndreptate în direcția excluderii unei tamponade sau a unei pericardite cu exsudat voluminos, precum și spre identificarea pacienților la care este nevoie de evaluare mai complexă.

În scopul stabilirii ***diagnosticului etiologic*** pot fi utile:

- *Pericardiocenteza:* evacuarea unei cantități de lichid din sacul pericardic poate avea scop diagnostic sau terapeutic. Din lichidul pericardic se pot lucra: citologie, culturi, markeri virali sau tumorali, teste PCR (tuberculoză, virusuri), colorații speciale pentru bacterii sau fungi, teste biochimice. Este indicată la:

– Pacienții cu tamponadă cardiacă.

– Pacienții la care se suspectează o anumită cauză (mai ales neoplazică sau bacteriană) care nu poate fi dovedită prin alte mijloace.

– Pacienții care au exsudate voluminoase refractare la tratament.

- *Biopsia pericardică*: poate fi indicată în anumite cazuri în care pericardiocenteza nu oferă informații suficiente. Acolo unde este disponibilă, pericardiotomia cu biopsie și drenaj pare a fi superioară pericardiocentezei atât din punct de vedere al rezultatelor, cât și datorită faptului că evenimentele adverse sunt mai rare.
- *Tabloul hematologic:* poate oferi informații orientative în legătură cu etiologia.
- *Hemoculturi, culturi* din alte focare care ar putea reprezenta sursa unei pericardite.
- *Markeri serologici* pentru virusurile la care aceștia sunt disponibili (de exemplu, HIV, VHB, CMV, EBV, HSV, VZV etc.). De asemenea, markeri serologici sunt disponibili și utili pentru unele infecții bacteriene (Coxiella, Borrelia).
- *Determinarea materialului genetic viral (ARN sau ADN)* este preferată serologiilor virale, însă datorită invazivității (necesită biopsie de

pericard sau pericardiocenteză) și costurilor crescute nu se efectuează de rutină.

În afară de explorările paraclinice descrise mai sus pentru stabilirea etiologiei în conturarea diagnosticului pericarditei mai sunt utile și alte metode paraclinice:

- *Electrocardiograma (ECG):* deși pericardul este inert din punct de vedere electric, majoritatea pacienților prezintă modificări ale ECG. Acest lucru se datorează afectării concomitente a miocardului subiacent. În mod excepțional și caracteristic, pericardita uremică nu produce de obicei afectarea epicardului și, în consecință, aspectul ECG rămâne nemodificat. Modificările ECG evoluează de obicei în 4 etape:
  1. Stadiul 1: ore – zile de la debut: supradenivelarea ST (frecvent concavă) în toate derivațiile, concomitent cu subdenivelarea ST în V1 și aVR. Supradenivelarea PR în aVR și subdenivelarea PR în V5 și V6.
  2. Stadiul 2: prima săptămână – normalizarea ST și PR.
  3. Stadiul 3: după normalizarea ST, subdenivelarea difuză a undei T.
  4. Stadiul 4: normalizarea undei T. Persistența nedeterminată a undei T inversate semnifică pericardită cronică. [36]
- *Ecografia cardiacă* este prima linie în diagnosticul imagistic al pericarditelor (acute sau cronice) deoarece poate detecta cu precizie prezența revărsatului pleural sau a tamponadei cardiace, precum și disfuncția miocardului în cadrul unei miocardite. [43,44]. Deși în anumite cazuri, când revărsatul pericardic este redus cantitativ, ecografia poate prezenta relații normale, prezența unui revărsat pericardic este un element ce cântărește greu în stabilirea diagnosticului de pericardită, făcând parte dintre criteriile de diagnostic. Ecografia cardiacă poate ajuta și la diagnosticul diferențial al pericarditei cu ischemia miocardică. Se poate aprecia și mărimea exsudatului pericardic prin aprecierea grosimii lamei de lichid la sfârșitul diastolei – mică (sub 10 mm), moderată (10-20 mm) și mare (peste 20 mm).
- *Radiografia toracică* poate demonstra calcificările din unele pericardite, creșterea dimensiunii cordului sau alte patologii de vecinătate – colecții pleurale, lărgirea mediastinului etc., însă alte metode sunt mai relevante pentru oricare dintre aceste detalii. [45]
- *Tomografia computerizată* este o metodă complementară cu ecografia cardiacă, determinând cel mai corect prezența calcificărilor. Se pot face la acest moment tomografii „țintite" pe cord cu doze reduse de radiații. Pentru evaluarea consecințelor funcționale ale unei pericardite, doza de radiații necesară este mai mare. Prin administrarea unei substanțe de contrast iodate se pot pune în evidență chiar zone mici inflamate din recesurile pericardice. [46,47]

• *Rezonanța magnetică nucleară* s-a transformat treptat dintr-o investigație morfologică în una morfofuncțională, mult mai complexă și cuprinzătoare, ce permite atât caracterizarea morfofuncțională a țesuturilor pericardului și miocardului, precum și demonstrarea consecințelor asupra funcției cordului. [48,49]

• *Teste biochimice:* ALT, AST, creatin fosfokinaza (CPK), troponina, ureea, creatinina, glicemia etc. pot fi utile pentru aprecierea răsunetului sistemic al suferinței cardiace sau pentru orientare etiologică.

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) propune un algoritm general pentru diagnosticul sindroamelor pericardice. [50]. Evaluarea inițială trebuie să cuprindă:

– anamneza, auscultația, ECG, ecografia cardiacă, radiografia toracică, teste sanguine de rutină (care să includă markeri de inflamație (proteina C reactivă – CRP – sau VSH) și teste de citoliză cardiacă (CPK, troponina).

Trebuie excluse cauzele specifice majore: pericardite bacteriene (mai ales TBC), pericardite neoplazice sau pericardite în cadrul unor boli sistemice, de obicei autoimune – care ar putea beneficia de tratamente specifice. De asemenea, în ultima vreme pericarditele iatrogene tind să devină din ce în ce mai frecvente (după manevre cardiace – cateterizări, coronaroplastii percutanate, inserții de pacemaker). ESC propune, în scopul acestei delimitări a pericarditelor („idiopatice" sau virale) de cauzele specifice menționate mai sus, utilizarea unui set de factori predictori – majori și minori. Factorii majori au fost incluși în ghid după validarea prin analize multivariate, iar cei minori pe baza opiniilor experților consultați. Factorii majori includ: febra peste 38°C (rata riscului – RR = 3,56), evoluție subacută (manifestările dezvoltate pe parcursul zilelor/săptămânilor) (RR = 3,97), exsudate pericardice voluminoase sau tamponadă cardiacă (RR = 3,97) și lipsa de răspuns la aspirină (RR = 2,50). Exsudatele pericardice voluminoase sau tamponada cardiacă (RR = 2,51) și lipsa de răspuns la aspirină (RR = 5,50) identifică de asemenea riscul de a dezvolta complicații (recurențe, tamponadă, pericardită constrictivă). Factorii minori sunt: asocierea miocarditei, imunodepresia, traumatismele, terapia anticoagulantă orală. Pacienții care nu prezintă nici unul dintre acești factori au cel mai probabil o pericardită idiopatică sau virală, care va avea o evoluție benignă. Prezența a cel puțin unul dintre factorii majori sau minori identifică pacientul ca fiind la risc și recomandă internarea acestuia. La acești din urmă pacienți pot fi necesare investigații din „linia a 2-a": CT sau cardio-RMN, analiza lichidului pericardic obținut prin pericardiocenteză sau drenaj chirurgical. Analiza lichidului pericardic trebuie să includă: proteine, LDH; numărătoare de celule, examenul citologic, PCR pentru bacilul Koch, culturi aerobe, anaerobe și pentru bacilul Koch.

Diagnostic diferențial. Durerea precordială din pericardită este nespecifică (deși uneori are unele caractere distinctive – vezi mai sus) și poate fi confundată cu durerea din alte boli:

- Cardiace/cardiovasculare: angina pectorală, disecția de aortă, infarctul miocardic, trombembolia pulmonară.
- Noncardiace: rupturi esofagiene, spasme esofagiene, esofagita, gastrita acută sau ulcerul peptic, pleurezia sau pleurodinia, pneumotoraxul sub presiune (uneori acesta poate mima tamponada cardiacă), mediastinite.

Tratament. Se va stabili oportunitatea internării pacientului (criteriile ESC descrise mai sus reprezintă un bun punct de pornire).

Tratamentul pericarditelor idiopatice sau virale

Nu necesită de obicei internare. Repausul la pat, terapia durerii și monitorizarea atentă pentru a sesiza la timp dezvoltarea unei complicații hemodinamice reprezintă baza terapiei. Toți pacienții care nu prezintă contraindicații pot fi tratați cu antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen, aspirină, ketoprofen etc.) și monitorizați o perioadă, clinic și biologic. Lipsa de răspuns la tratamentul cu AINS cu durată de peste o săptămână (definită ca persistența febrei, durerii, revărsatului pericardic sau agravarea manifestărilor) sugerează posibilitatea ca etiologia pericarditei să fie alta decât virală sau idiopatică și este un factor ce indică internarea pacientului pentru tratament și investigații suplimentare. Durata tratamentului poate fi stabilită pe baza evoluției clinico-biologice. Există studii care arată că monitorizarea CRP este cea mai utilă metodă pentru urmărirea evoluției pericarditelor sub tratament, iar ghidul ESC recomandă continuarea tratamentului până la normalizarea CRP cu doze întregi, apoi reducerea treptată a dozelor [tabelul III]. De asemenea, utilizarea colchicinei este recomandată, în doze mici, adaptate la greutate și, uneori, cu scăderea treptată a dozelor până la întreruperea completă.

TABELUL III Tratamentul antiinflamator în pericarditele acute

Medicament	Doze uzuale	Durata tratamentului	Reducere doze
Aspirină	750-1 000 mg la 8 ore	1-2 săptămâni	Scădere cu 250-500 mg la fiecare 1-2 săptămâni
Ibuprofen	600 mg la 8 ore	1-2 săptămâni	Scădere cu 200-400 mg la fiecare 1-2 săptămâni
Colchicină*	0,5 mg doză unică (sub 70 kg) sau 0,5 mg de două ori pe zi (peste 70 kg)	3 luni	Nu este necesară, dar dacă este posibil se pot alterna 0,5 mg la 2 zile (sub 70 kg) sau scădere la 0,5 mg/zi (peste 70 kg)

* Colchicina se adaugă la aspirină sau ibuprofen

Tratamentele cu imunoglobuline specifice sau antivirale sunt încă în curs de cercetare și sunt rar folosite în practica curentă, în parte și datorită dificultăților de identificare a agentului patogen, dar și datorită evoluției benigne a acestor pericardite în peste 80% dintre cazuri. [50]

Tratamentul cu corticosteroizi trebuie evitat în pericarditele virale, întrucât efectul acestora asupra sistemului imunitar poate conduce, în pofida unui mai puternic efect antiinflamator, la agravarea pericarditei sau la forme prelungite prin persistența agentului etiologic. [52]

Tratamentul pericarditelor bacteriene

Acești pacienți necesită de obicei internare. Repausul la pat și terapia durerii sunt necesare și la acești pacienți. Pericarditele bacteriene necesită un tratament agresiv, având în vedere că, în lipsa terapiei, decesul survine la majoritatea pacienților, în vreme ce cu un tratament corect condus 85% dintre cazuri au un răspuns bun pe termen lung. [50,53]. Trebuie început un tratament antibiotic empiric până când obținem rezultatele testelor bacteriologice. Asocierea drenajului pericardic este esențială. În caz de apariție a cloazonărilor se poate practica tromboliză intrapericardică. Uneori poate fi necesară și utilă instituirea unei stome pericardice subxifoidiene prin care se poate „spăla" periodic cavitatea pericardică. [54]. Prin această manevră se asigură și un drenaj permanent și permite liza manuală, mecanică a adeziunilor care ar apărea. Nu este justificată administrarea intrapericardică de antibiotice, întrucât penetrabilitatea în acest spațiu al antibioticelor administrate parenteral este foarte bună.

Ca schemă de tratament empiric, având în vedere etiologiile cele mai frecvente (vezi mai sus) recomandăm:

– Vancomicină (15-20 mg/kg/doză la 8-12 ore, fără a depăși 2 g per doză) asociată cu:

– Ceftriaxonă (2 g i.v. zilnic) sau cefotaxim (2 g la 8 ore i.v.) sau gentamicină (3-4 mg/kg/zi în două doze)

sau

– Imipenem (500 mg i.v. la 6 ore) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v.)

sau

– Un betalactam plus un inhibitor de betalactamază, de exemplu piperacilină-tazobactam (2,25 g i.v. la 6 ore) sau ampicilină-sulbactam (1,5 g i.v. la 6 ore)

sau

– Cefepim (2 g i.v. la 12 ore).

Este recomandabilă și asocierea unui medicament antifungic (de exemplu, fluconazol i.v. 200-400 mg în doză unică zilnic), mai ales la pacienții cu imunitate sever compromisă, pentru pacienții internați în secții de terapie intensivă sau pentru cei care au primit recent terapie antimicrobiană cu spectru larg.

Terapia pericarditei bacilare este discutată la capitolul consacrat tuberculozei.

Terapia infecțiilor fungice și cu protozoare se face după stabilirea etiologiei cu agenții antimicrobieni corespunzători, asociind și măsurile chirurgicale descrise la pericarditele bacteriene.

Tratamentul pericarditelor recurente

În managementul pericarditelor recurente este important să se încerce identificarea etiologiei. AINS și colchicina (asociate obligatoriu) rămân linia centrală a terapiei. În etiologia infecțioasă a pericarditelor recurente, corticoterapia nu este o soluție viabilă.

După obținerea unui răspuns complet (inclusiv cu normalizarea CRP, obligatoriu), reducerea dozelor se va face inițial la AINS, apoi la colchicină, nu deodată, iar reducerea trebuie să fie lentă, pe o perioadă de luni. Conform ghidului ESC [50] pentru minimizarea efectelor corticosteroizilor, în aceste cazuri se poate tenta administrarea acestora intrapericardic. Această metodă este însă în curs de evaluare. S-a încercat și utilizarea azatioprinei [55], imunoglobulinelor intravenoase [56,57], anakinra (un antagonist al receptorilor IL-1 beta recombinat) [58,59], însă deocamdată nu sunt date suficiente care să susțină utilizarea acestora pe scară largă. Frecvent se impun măsuri de drenaj pericardic și în cazuri extreme pericardiotomie.

Tratamentul tamponadei cardiace

Implică evacuarea lichidului din pericard, preferabil prin pericardiocenteză ghidată ecografic sau fluoroscopic și trebuie efectuată de urgență la pacienții instabili hemodinamic. Evacuarea lichidului poate fi făcută și chirurgical, în cazul pericarditelor bacteriene purulente sau al hemopericardului. Ulterior se va trata conform etiologiei.

Tratamentul pericarditelor constrictive

Deși tratamentul acestui tip de complicație a oricărui tip de pericardită este de obicei chirurgical, tratamentul medicamentos joacă un rol important. În primul rând, tratarea corectă de la început a cauzei scade mult riscul apariției pericarditei constrictive (îndeosebi în cazul pericarditelor bacteriene și mai ales al celor bacilare). Apoi, terapia antiinflamatorie poate rezolva constricția tranzitorie apărută la unii pacienți, care pot fi selectați pe baza CRP crescute și a dovezilor imagistice (CT/RMN cu contrast) de inflamație pericardică persistentă. În al treilea rând, medicația poate într-o oarecare măsură să controleze sindromul congestiv secundar constricției, însă nu trebuie să amâne sau să înlocuiască niciodată tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical constă în pericardectomie cel mai adesea. Întrucât foița viscerală este cea care realizează constricția, se poate tenta îndepărtarea acesteia și lăsarea pe loc a foiței parietale, însă această tehnică nu este întotdeauna fezabilă.

Prevenția. Nu există măsuri specifice de prevenire a pericarditelor. Diagnosticul corect și tratamentul aplicat în consecință pot preveni în cele mai multe cazuri apariția complicațiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Roberts W.C., Spray T.L., Clinical and morphologic spectrum of pericardial heart disease. Curr Probl Cardiol 1977;2:1-71.
2. Shabetai R., The Pericardium. Springer US, New York, 2003.
3. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2010, p. 1153-1171.
4. LeWinter M.M., Clinical practice. Acute pericarditis. N Engl J Med 2014 Dec 18;371(25):2410-6. doi: 10.1056/NEJMcp1404070. Review. PubMed PMID: 25517707.
5. Imazio M., Gaita F., LeWinter M., Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1498-506. doi: 10.1001/jama.2015.12763. Review. Erratum in: JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1978. PubMed PMID: 26461998.
6. Roberts R., Viral pericarditis. Med Serv J Can 1961;17:588.
7. Corey G.R., Campbell P.T., Van Trigt P., Kenney R.T., O'Connor C.M., Sheikh K.H., Kisslo J.A., Wall T.C., Etiology of large pericardial effusions. Am J Med 1993 Aug;95(2):209-13. PubMed PMID: 8356985.
8. Smith W.G., Coxsackie B myopericarditis in adults. Am Heart J 1970;80:34-4.
9. Grist N.R., Bell E.J., Coxsackie viruses and the heart. Am Heart J 1969;77:295-300.
10. Campbell P.T., Li J.S., Wall T.C., O'Connor C.M., Van Trigt P., Kenney R.T., Melhus O., Corey G.R., Cytomegalovirus pericarditis: a case series and review of the literature. Am J Med Sci 1995 Apr;309(4):229-34. PubMed PMID: 7900747.
11. Sagrista-Sauleda J., Merce J., Permanyer-Maralda Gl., et al, Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. Am J Med 2000;109:95.
12. Chen Y., Brennessel D., Walters J., Johnson M., Rosner F., Raza M., Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. Am Heart J 1999 Mar;137(3):516-21. Review. PubMed PMID: 10047635.
13. Blaser M.J., Reingold A.L., Alsever R.N., et al, Primary meningococcal pericarditis: A disease of adults associated with serogroup C Neisseria meningitidis. Rev Infect Dis. 1984;6:625-632.
14. Hoyt B.D., Etiology of pericardial disease. In Post T.W. (ed.), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on 23 Dec 2015).
15. Finkelstein Y., Adler Y., Nussinovitch M., et al, A new classification for pericarditis associated with meningococcal infection. Eur J Pediatr 1997;156:585-588.
16. Horowitz H.W., Belkin R.N., Acute myopericarditis resulting from Lyme disease. Am Heart J 1995;130:176-178.
17. Earl T.J., Cardiac manifestations of Lyme disease. Med Health R I 2010 Nov;93(11):339-41. PubMed PMID: 21155514.
18. Park I.H., Choi du Y., Oh Y.K., Kim J.D., Yu S.T., A case of acute myopericarditis associated with Mycoplasma pneumoniae infection in a child. Korean Circ J 2012 Oct;42(10):709-13. doi: 10.4070/kcj.2012.42.10.709. Epub 2012 Oct 31. PubMed PMID: 23170101; PubMed Central PMCID: PMC3493810.
19. Hawkins S., Rausch C.M., McCanta A.C., Constrictive pericarditis secondary to infection with Mycoplasma pneumoniae. Curr Opin Pediatr. 2011 Feb;23(1):126-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e328341579c. PubMed PMID: 21107263.
20. Imazio M., Purulent pericarditis. In Post T.W. (ed.), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on 23 Dec 2015).

21. Schrank J.H. Jr, Dooley D.P., Purulent pericarditis caused by Candida species: case report and review. Clin Infect Dis1995 Jul;21(1):182-7. Review. PubMed PMID: 7578728.
22. Kraus W.E., Valenstein P.N., Corey G.R., Purulent pericarditis caused by Candida: report of three cases and identification of high-risk populations as an aid to early diagnosis. Rev Infect Dis 1988 Jan-Feb;10(1):34-41. PubMed PMID: 3162595.
23. Atkinson J.B., Connor D.H., Robinowitz M., et al, Cardiac fungal infections: Review of autopsy findings in 60 patients. Hum Pathol 1984;15:935-942.
24. Brusch J.L., Cardiac infections in the immunosuppressed patient. Infect Dis Clin North Am 2001;15:613-638.
25. Hidron A., Vogenthaler N., Santos-Preciado J.I., Rodriguez-Morales A.J., Franco-Paredes C., Rassi A., Cardiac Involvement with Parasitic Infections. Clin Mic Rev 2010;23(2),324-349.
26. Lorell B.H., Pericardial diseases. In Braunwald E. (ed.), Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa, 1997, p. 1478-534.
27. Brady W.J., Perron A.D., Martin M.L., Beagle C., Aufderheide T.P., Cause of ST segment abnormality in ED chest pain patients. Am J Emerg Med 2001 Jan 19(1):25-8.
28. Kytö V., Sipilä J., Rautava P., Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. Circulation 2014 Oct 28;130(18):1601-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376. Epub 2014 Sep 9. PubMed PMID: 25205801.
29. Ilan Y., Oren R., Ben-Chetrit E., Acute pericarditis: Etiology, treatment and prognosis - A study of 115 patients. Jpn Heart J 1991;32:315-321.
30. Fowler N.O., Recurrent pericarditis. Cardiol Clin 1990;8:621-626.
31. Imazio M., Lazaros G., Brucato A., Gaita F., Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. Nat Rev Cardiol 2015 Aug 11. doi: 10.1038/nrcardio.2015.115. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26259934.
32. Kauffman C.A., Watanakunakorn C., Phair J.P., Purulent pneumococcal pericarditis. A continuing problem in the antibiotic era. Am J Med 1973 Jun;54(6):743-50. Review. PubMed PMID: 4200204.
33. Ribeiro P., Shapiro L., Nihoyannopoulos P., et al, Pericarditis in infective endocarditis. Eur Heart J 1985;6:975-978.
34. Beers M.H., Merck Research Laboratories. The Merck manual of diagnosis and therapy. Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, N.J. 2006.
35. Imazio M., Demichelis B., Parrini I., Giuggia M., Cecchi E., Gaschino G., Demarie D., Ghisio A., Trinchero R., Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. J Am Coll Cardiol 2004 Mar 17;43(6):1042-6. PubMed PMID: 15028364.
36. Troughton R.W., Asher C.R., Klein A.L., Pericarditis. Lancet 2004 Feb 28;363(9410):717-27. Review. PubMed PMID: 15001332.
37. Klacsmann P.G., Bulkley B.H., Hutchins G.M., The changed spectrum of purulent pericarditis: An 86 year autopsy experience in 200 patients. Am J Med 1977;63:666-673.
38. Spodick D.H., Pericardial rub. Prospective, Multiple observer investigation of pericardial friction in 100 patients. Am J Cardiol 1975 Mar;35(3):357-62. PubMed PMID: 1114993.
39. Zayas R., Anguita M., Torres F., Giménez D., Bergillos F., Ruiz M., Ciudad M., Gallardo A., Vallés F., Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. Am J Cardiol 1995 Feb 15;75(5):378-82. PubMed PMID: 7856532.
40. Permanyer-Miralda G., Sagristá-Sauleda J., Soler-Soler J., Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. Am J Cardiol 1985 Oct 1;56(10):623-30. PubMed PMID: 4050698.
41. Imazio M., Cecchi E., Demichelis B., Ierna S., Demarie D., Ghisio A., Pomari F., Coda L., Belli R., Trinchero R., Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007 May 29;115(21):2739-44. Epub 2007 May 14. PubMed PMID: 17502574.
42. Longenecker J.C., Coresh J., Klag M.J., Levey A.S., Martin A.A., Fink N.E., Powe N.R., Validation of comorbid conditions on the end-stage renal disease medical evidence report: the CHOICE study.

Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD. J Am Soc Nephrol 2000 Mar;11(3):520-9. PubMed PMID: 10703676.

43. Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., Appleton C.P., Asher C.R., Hoit B., Hung J., Garcia M.J., Kronzon I., Oh J.K., Rodriguez E.R., Schaff H.V., Schoenhagen P., Tan C.D., White R.D., American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:965-1012.e15.
44. Cosyns B., Plein S., Nihoyanopoulos P., Smiseth O., Achenbach S. Andrade M.J., Pepi M., Ristic A., Imazio M., Paelinck B., Lancellotti P., On behalf of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and European Society of Cardiology Working Group (ESC WG) on Myocardial and Pericardial diseases. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;16:12-31.
45. Ferguson E.C., Berkowitz E.A., Cardiac and pericardial calcifications on chest radiographs. Clin Cardiol 2010;65:685-694.
46. Imazio M., Contemporary management of pericardial diseases. Curr Opin Cardiol 2012;27:308-317.
47. Yared K., Baggish A.L., Picard M..H, Hoffmann U., Hung J., Multimodality imaging of pericardial disease. JACC Cardiovasc Imaging 2010;3:650-660.
48. Frank H., Globits S., Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial and pericardial disease. J Magn Reson Imaging 1999;10:617-626.
49. Francone M., Dymarkowski S., Kalantzi M., Rademakers F.E., Bogaert J., Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. Eur Radiol 2006;16:944-951.
50. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristić A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K, Tomkowski W., 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. Rev Esp Cardiol (Engl ed.) 2015 Dec;68(12):1126. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.008. PubMed PMID: 26675200.
51. Imazio M., Brucato A., Maestroni S., Cumetti D., Dominelli A., Natale G., Trinchero R., Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. Circulation 2011 Mar 15;123(10):1092-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21357824.
52. Maisch B., Rupp H., Ristic A., Pankuweit S., Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. Heart Fail Rev 2013;18:317-328.
53. Sagrista Sauleda J., Barrabe´s J.A., Permanyer Miralda G., Soler Soler J., Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1661-1665.
54. Van Trigt P., Douglas J., Smith P.K., Campbell P.T., Wall T.C., Kenney R.T., O'Connor C.M., Sheikh K.H., Corey G.R., A prospective trial of subxiphoid pericardiotomy in the diagnosis and treatment of large pericardial effusion. A follow-up report. Ann Surg 1993 Dec;218(6):777-82. PubMed PMID: 8257228; PubMed Central PMCID: PMC1243074.
55. Vianello F., Cinetto F., Cavraro M., Battisti A., Castelli M., Imbergamo S., Marcolongo R., Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. Int J Cardiol 2011;147:477-478.
56. Moretti M., Buiatti A., Merlo M., Massa L., Fabris E., Pinamonti B., Sinagra G., Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. Am J Cardiol 2013;112:1493-1498.
57. Imazio M., Lazaros G., Brucato A., Picardi E., Vasileiou P., Carraro M., Tousoulis D., Belli R., Gaita F., Intravenous human immunoglobulin for refractory recurrent pericarditis. A systematic review of all published cases. J Cardiovasc Med 2015 Jun 18 [Epub ahead of print].
58. Lazaros G., Vasileiou P., Koutsianas C., Antonatou K., Stefanadis C., Pectasides D., Vassilopoulos D., Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. Ann Rheum Dis 2014 Aug 27. pii: annrheumdis-2014-205990.

59. Lazaros G., Imazio M., Brucato A., Picardi E., Vassilopoulos D., Vasileiou P., Tousouis D., Gaita F., Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis. A systematic review of published evidence. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2015 Jun 18 [Epub ahead of print].

INFECȚIILE INTRAVASCULARE

Valentina Simion

TROMBOFLEBITE SEPTICE

Tromboflebita septică se caracterizează prin inflamația peretelui venos datorită prezenței unor microorganisme asociate cu tromboză și bacteriemie. [1]

Incidența tromboflebitei septice este de 88/100 000 de pacienți spitalizați, aproximativ 10% din infecțiile nozocomiale.

Tromboflebita septică poate să apară în vasele superficiale sau profunde (vena portă, sinusuri venoase intracraniene, vena cavă superioară sau inferioară, vena jugulară internă, venele din pelvis). [2]

Condiții de apariție. Prezența unui cateter venos central, venopunctia pentru injecții i.v., prin iritație mecanică sau chimică legată de cateter, branule cu dezvoltarea unui proces infecțios ulterior, prezența unei patologii preexistente a pacientului (diverticuloza colonică, endometrioza, boala inflamatorie pelvină), intervenții chirurgicale abdominale, avort septic, naștere (tromboflebita septică pelvină sau a venei porte), prezența unei infecții dentare sau faringiene, otite, otomastoidite, meningite (tromboflebita septică a venei jugulare interne, sinusuri venoase durale).

De menționat în toate aceste cazuri prezența unei stări de hipercoagulabilitate accentuate la vârstele extreme, ca urmare a scăderii imunității și patologiei asociate: pacienți dependenți de droguri i.v., neoplazii, arși. [3]

Tromboflebita supurativă superficială

Tromboflebita supurativă superficială este o afecțiune inflamatorie a venelor asociată cu tromboză secundară. În urma unor studii efectuate, ¼ din pacienții spitalizați care primesc terapie intravenoasă pot dezvolta acest tip de patologie. [4]

Clinică. Se manifestă prin febră, frison (70% din cazuri), tumefacție, durere, eritem și sensibilitate pe traiectul venos, prezența limfangitei (23% din cazuri) și semne de infecție sistemică. [1]

Factori de risc. Sunt durata cateterismului (factor important), frecvența manipulărilor punctiilor venoase, infecțiile dormice, imobilizarea prelungită la pat, obezitatea, vârsta avansată, neoplaziile. CDC recomandă schimbarea branulei venoase la 72 de ore. [5]

Tromboza se produce datorită stazei locale și activării mediate de prostaglandine a cascadei coagulării, cu infecția trombului.

Agenții patogeni cel mai frecvent implicați sunt *Staphylococcus aureus, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Providentia* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans.* [1]

Diagnostic. Este formulat pe baza datelor clinice și investigațiilor bacteriologice (hemoculturi și culturi obținute din cateter), radiografiei pulmonare, care poate evidenția imagini specifice (pleurezie, embolie pulmonară, infarct pulmonar), CT toracică (utilă pentru rezultate suplimentare). [2]

Tratament. Se îndepărtează urgent cateterul; instituirea antibioterapiei (cefalosporine de generația a III-a + aminoglicozide/chinolone). Rolul terapiei antifungice la pacienții cu Candida albicans este controversat, majoritatea acestor infecții sunt rezolvate prin excizia venelor. La pacienții imunodeprimați terapia antifungică este obligatorie. Tratament chirurgical prin excizia segmentului venos afectat; terapie anticoagulantă.

Mortalitatea este crescută (peste 50% din cazuri) în absența tratamentului. [3,4]

Profilaxie. Constă în efectuarea cateterismului venos și a punctiilor venoase în condiții de asepsie, înlocuirea branulelor i.v. la 72 de ore.

În caz de semne clinice de bacteriemie se recoltează hemoculturi, se însămânțează cateterul și se instituite terapie antibiotică adecvată. [6]

Complicații. Complicații posibile sunt septicemia, embolia pulmonară, abcesul pulmonar.

Tromboflebita venoasă profundă

Tromboflebita venoasă profundă se caracterizează prin dezvoltarea unuia sau mai multor trombi în interiorul vaselor profunde ale extremităților sau pelvisului. Consecința majoră este embolia pulmonară, de cele mai multe ori cu risc letal. [7]

Factori de risc. Sunt repezentați de terapia intravenoasă prelungită la pacienții cu imunitate compromisă (tratament, nutriție parenterală), traumatisme ale oaselor lungi, imobilizare prelungită la pat, sarcină, uti-

lizare de contraceptive orale, neoplazii, intervenții ortopedice la nivelul șoldului sau genunchiului.

Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt *Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Candida albicans.* [7]

Multe cazuri sunt asimptomatice, iar cazurile cu manifestări clinice prezintă febră, durere și tumefacție la nivelul extremității inferioare, cordon venos la palpare la nivelul membrului inferior afectat.

Diagnostic. Diagnosticul se stabilește imagistic (se evidențiază prezența trombului prin ultrasonografie, venografie, RMN/CT) și bacteriologic (hemoculturi pozitive).

Tratament. Tratamentul constă în medicație anticoagulantă și antibioterapie specifică (Meronem, Cefotaxim, Linezolid, Vancomicină), cu o durată minimă de 2-3 săptămâni. [8]

Complicații. Complicațiile posibile sunt embolia pulmonară, sindromul postflebitic, insuficiența venoasă cronică.

Tromboflebita de sinus cavernos

Tromboflebita de sinus cavernos (TSC) este o urgență medicală, amenințătoare de viață.

În prezent, tromboflebita de sinus cavernos este rar întâlnită, datorită posibilităților de diagnostic precoce și antibioterapiei, cu o scădere a ratei de mortalitate la 30%.

Tromboflebita de sinus cavernos a fost descrisă pentru prima dată de Bridget în 1831.

Tromboflebita de sinus cavernos poate apărea în urma unor infecții bacteriene ale sinusurilor frontale, etmoidale și sfenoidale, ale urechii (otite, otomastoidite), odontogene la nivelul maxilarului, ale scalpului, spațiului subdural, epidural, meningeal. [9]

Agentul patogen cel mai frecvent implicat este *Staphylococcus aureus* (70% din pacienți). Un alt agent patogen este *Streptococcus* spp., în special *Streptococcus anginosus.* Cu o frecvență mai redusă sunt implicați *Fusobacterium necrophorum, Bacteroides gracilis, Escherichia coli, fungi.* [1].

Pacienții cu tromboflebită de sinus cavernos prezintă semne și simptome dependente de localizarea procesului infecțios și de asocierea concomitentă a infecției SNC.

Clinică. Alături de febră, la majoritatea pacienților (90% din cazuri) sunt prezente și: cefalee, edem periorbital unilateral, exoftalmie, ptoză palpebrală, diplopie, edem papilar (65% din cazuri), paralizie de nerv VI, reflexe pupilare diminuate, acuitate vizuală diminuată, meningism (40% din pacienți), alterarea stării de conștiență.

Investigațiile constau în hemoleucogramă, VSH, proteina C (prezintă valori crescute), frotiu și culturi efectuate din secreții otice, sinusale, hemoculturi, puncție lombară, care evidențiază un LCR cu pleiocitoză ușoară și o proteinorahie crescută, investigații imagistice (CT/RMN, cu sau fără substanță de contrast), utile pentru confirmarea diagnosticului, dar și pentru diagnosticul diferențial cu alte patologii, oculografie orbitală.

Tratament. *Tratamentul antibiotic* este prioritar. În instituirea terapiei trebuie să se țină seama de sursa de infecție și agenții patogeni potențial implicați. În tromboza de sinus cavernos este recomandată utilizarea totdeauna a unui antibiotic antistafilococic. Până la obținerea rezultatelor bacteriologice, schema include o cefalosporină de generația III/IV, vancomicină și metronidazol. O alternativă în schema terapeutică este și utilizarea cloramfenicolului. Durata terapiei este de 3-4 săptămâni în funcție de răspunsul clinic. [1]

Terapie anticoagulantă: studiile efectuate au dovedit că utilizarea medicației anticoagulante în asociere cu antibioticele reduce riscul mortalității și este benefică dacă se administrează precoce în primele 7 zile. Se utilizează heparina nefracționată sau cu greutate moleculară mică.

Durata terapiei anticoagulante poate varia de la 2 săptămâni până la rezoluția completă a trombului. Nu se utilizează terapie anticoagulantă la pacienții cu contraindicații sau cu risc de hemoragie cerebrală. [10]

Corticoterapia se utilizează pentru proprietățile antiinflamatorii, pe o perioadă scurtă.

Tratamentul chirurgical este indicat în situațiile în care terapia antimicrobiană nu este suficientă (abces cerebral, mastoidită, empiem subdural, abcese dentare).

Diagnostic diferențial. Se face cu gușa tiroidiană cu exoftalmie, neoplasmul orbital, celulita orbitală, blefarita, tumorile cerebrale, traumatismele cerebrale, anevrismele de arteră carotidă.

Complicații. Complicațiile posibile sunt meningita, cecitatea, paralizia de nervi cranieni, abcesul orbital, sepsisul, embolia pulmonară.

Tromboflebita supurativă a venei jugulare (sindromul Lemierre)

Tromboflebita supurativă a venei jugulare (TSVJ) reprezintă o consecință a infecțiilor orofaringiene sau odontogene însoțite de bacteriemie.

În anul 1936, Lemierre definește pentru prima dată diagnosticul de tromboflebită supurativă a venei jugulare.

Tromboflebita supurativă a venei jugulare se întâlnește frecvent la adolescenți și adulți tineri. Proporția este 2/1 sexul masculin față de cel

feminin. Dacă înainte de era antibioticelor mortalitatea era de peste 90% din cazuri, în prezent a scăzut la 20%.

Agentul patogen cel mai frecvent implicat în producerea TSVJ este *Fusobacterium necrophorum.* Au mai fost descrise cazuri în care etiologia a fost reprezentată de *Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.* [7]

Clinică. Se manifestă cu stare generală alterată, cefalee, febră, frisoane.

De obicei, pacientul prezintă durere și edem la nivelul maxilarului, sensibilitate și indurație la nivelul mușchiului sternocleidomastoidian, torticolis. Uneori, este posibil să apară disfagie, disfonie sau chiar paralizii de corzi vocale.

Investigațiile constau în hemoleucogramă, VSH, proteina C reactivă, hemoculturi, CT cu substanță de contrast, care evidențiază artera carotidă normală și jugulara mărită cu tromb intraluminal, angiografie RM.

Tratamentul antibiotic constă în asocierea de betalactamine cu metronidazol sau cefalosporine de generația a III-a cu metronidazol, clindamicină, pentru o durată de 3-6 săptămâni.

Tratamentul anticoagulant este utilizat uneori în acest context fără a avea studii de confirmare a eficacității.

Tratamentul chirurgical presupune ligatura venei jugulare interne, fiind singura alternativă până la descoperirea antibioticelor (astăzi folosită foarte rar, doar dacă pacientul nu răspunde la tratamentul antibiotic).

Complicații. Complicațiile posibile sunt embolia pulmonară, abcesele septice la nivel cerebral, pulmonar, renal, articular.

Tromboflebita septică la utilizatorii de droguri i.v.

Tromboflebita septică la utilizatorii de droguri i.v. survine ca urmare a formării de hematoame, trombi, anevrisme micotice sau fistule arteriovenoase posttraumatice la nivelul venelor în care se administrează drogurile (femurale, axilare sau jugulare).

Agentul patogen cel mai frecvent implicat în producerea acestui tip de tromboflebită septică este *Staphylococcus aureus,* urmat de bacili Gram negativi, în special *Pseudomonas aeruginosa.* De multe ori, etiologia este polimicrobiană. [2]

Clinică. Se manifestă cu febră, edem însoțit de durere locală, cordon venos indurat cu sau fără hiperemia tegumentelor supraiacente.

În cazurile în care sunt implicate vase profunde, semnele locale de infecție pot fi mascate.

Investigațiile sunt hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, hemoculturi, secreții din plagă (frotiu și culturi), examen Doppler venos.

Tratament. *Tratamentul antimicrobian* este de primă intenție. Alegerea antibioticului se face în funcție de etiologia presupusă. În cazul unui stafilococ MSSA se poate utiliza meronem sau, ca alternativă, vancomicină; pentru un stafilococ MRSA se utilizează linezolid sau vancomicină. Pentru suspiciunea unei etiologii cu bacili Gram negativi se utilizează cefepimă sau ca alternativă moxifloxacin sau levofloxacin.

Utilitatea *terapiei anticoagulante* nu a fost dovedită cert, dar se administrează, deoarece riscurile de anticoagulare pe termen scurt sunt depășite de riscurile emboliilor pulmonare.

Complicații. Complicațiile posibile sunt embolia pulmonară, endocardita bacteriană.

Tromboflebita supurativă a venei porte (pieloflebita)

Tromboflebita supurativă a venei porte survine după un proces infecțios localizat la un organ vascularizat de vena portă sau de vecinătate. [1]

Afecțiunile care pot determina apariția tromboflebitei sunt apendicita acută, diverticuloza colonului, colecistita acută, abcesul hepatic, ciroza hepatică, neoplaziile, perforația determinată de un corp străin.

Clinică. Se manifestă cu febră prelungită, dureri abdominale (70% din cazuri), alterarea stării generale cu semne și simptome de infecție sistemică (20% din cazuri).

Investigațiile indicate sunt hemoleucogramă, VSH, proteina C reactivă, hemoculturi, ecografie abdominală pentru determinarea trombului în lumenul venei porte, CT abdominală și angiografie RM care poate diferența un tromb acut de unul cronic.

Tratament. *Terapia antimicrobiană* trebuie inițiată rapid și utilizează antibiotice cu spectru larg: meronem, tigeciclină, piperacilină/tazobactam sau asocieri de cefalosporine generația a III-a cu metronidazol.

Tratamentul este de lungă durată, 4-6 săptămâni până la rezoluția completă confirmată prin CT sau RMN.

Tratamentul chirurgical este necesar pentru eliminarea proceselor infecțioase intraabdominale.

Complicații. Complicațiile posibile sunt abcesele hepatice (50% din cazuri), infarctul mezenteric. Rata mortalității depășește 30% din cazuri.

Tromboflebita septică pelvină

Tromboflebita septică pelvină (TSP) reprezintă o afecțiune gravă datorită formării unui tromb în rețeaua venoasă profundă sau superficială ce afectează pelvisul. TSP este asociată de obicei cu nașterea, avortul sep-

tic și chirurgia ginecologică. Riscurile apariției unui TSP sunt nașterea (1/2 000); avortul septic (1/200); chirurgia ginecologică (1/800). [1]

Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt *Bacteroides* spp., *Escherichia coli, Streptococcus beta-haemolyticus.*

Cauzele pot fi reprezentate de hipercoagulabilitatea la gravide și lăuze, staza venoasă datorată uterului gravid sau strivirii moletului și zonei poplitee în timpul expulziei, leziunile peretelui vascular datorită anemiei, traumatismelor, infecțiilor în sarcină, hemoragiilor. [11]

Factori de risc. Sunt reprezentați de terenul pacientei (antecedente de trombembolism, trombofilie), nașterea laborioasă, multiparitatea, operația cezariană, membranele rupte mai mult de 24 de ore, disgravidia tardivă, antecedentele patologice (HTA, diabet, afecțiuni cardiovasculare).

Clinică. Simptomele sugestive sunt febră, durere în etajul inferior abdominal, de obicei de partea venei afectate, grețuri, vărsături, meteorism abdominal, disurie, polakiurie sau chiar retenție de urină.

Examenul clinic evidențiază abdomen sensibil spontan și la palpare, zgomote intestinale slabe sau chiar absente, schiță de apărare voluntară sau involuntară, prezența unui cordon sensibil la palpare care pleacă de la cornul uterin și merge lateral și către abdomenul superior (50% din pacienți), tahicardie, tahipnee, cianoză, transpirații, HTA, dacă s-a produs embolie pulmonară. [11]

Investigațiile indicate sunt fibrinogen, APTT, IP, TQ, hemoleucogramă, VSH, proteina C reactivă, ecografie abdominală (utilă pentru descrierea localizării trombozei) +/- ultrasonografie pentru tot sistemul venos proximal de la vena iliacă la poplitee, CT, RMN abdominală (RMN abdominală este mult mai sensibilă, deoarece poate diferența tromboza recentă sub 1 săptămână de una veche), bacteriologic (hemocultură, urocultură, lohiculturi), dozarea D-Dimerilor (valoare predictivă slabă, deoarece pot crește în sarcină), alte investigații (flebografie, pletismografie).

Instituirea de urgență a *terapiei anticoagulante* – heparină i.v. pe o durată de 7-10 zile, în funcție de răspunsul la tratament sau fraxiparin. Doza de heparină trebuie ajustată pentru menținerea APTT la aproximativ de 2 ori valoarea normală.

Tratament. *Terapia antibiotică* se efectuează cu antibiotice cu spectru larg: meronem, tigeciclină, piperacilină/tazobactam sau asocieri de cefalosporine de generația a III-a cu metronidazol și chinolone.

Abordarea chirurgicală se efectuează în funcție de fiecare caz: ligatura vaselor afectate, embolectomie până la excizia anexelor sau uterului în cazurile grave. [3]

Diagnostic diferențial. Se face cu pielonefrita acută, apendicita acută, torsiunea de ovar, abcesul pelvin.

Complicații. Complicațiile posibile sunt embolia pulmonară (10% din cazuri), tromboflebita membrelor inferioare, septicemia +/- șoc septic,

sindromul posttrombotic la ~50% din pacienți, hipertensiunea pulmonară cronică.

Pentru prevenirea tromboflebitei septice pelvine este necesară efectuarea unui screening la gravide, care trebuie să cuprindă: proteinele C și S, anticorpii anti-cardiolipină și antifosfolipidici, factorul V, trombocitele, antitrombina IV.

ENDARTERITA INFECȚIOASĂ ȘI ANEVRISMELE INFECȚIOASE MICOTICE

Endarterita se descrie ca o inflamație a peretelui arterial ce poate apărea atât în prezența, cât și în absența unui anevrism. Diagnosticul este greu de stabilit, fiind de cele mai multe ori post-mortem, cu excepția cazurilor în care patologia apare în prezența unui anevrism sau unei coarctacții de aortă. [7]

Virchow, în anul 1847, a descris pentru prima dată dilatarea peretelui arterial la locul unei embolii septice, iar Koch, în 1851, descrie o infecție suprapusă pe o aortă aterosclerotică.

În anul 1885, Osler a folosit pentru prima dată termenul de anevrism micotic la un pacient cu endocardită bacteriană subacută. Acest termen a fost utilizat în acel moment pentru toate tipurile de microorganisme. În prezent, acest termen se utilizează doar pentru infecțiile fungice, dar expresia este încă folosită pentru toate anevrismele extracardiace de etiologie infecțioasă, cât și pentru anevrismele preexistente infectate secundar din focare învecinate și pentru pseudoanevrismele care apar traumatic sau iatrogen.

Nu se cunoaște o incidență precisă a anevrismelor micotice sau a diagnosticului de endarterită infecțioasă. Odată cu apariția antibioticelor, anevrismele micotice din endocarditele infecțioase au devenit mai puțin răspândite, mecanismul cel mai frecvent fiind însămânțarea hematologică a vaselor aterosclerotice. Datele din literatură arată că ele sunt mai frecvente la bărbați, cu o vârstă medie de peste 65 de ani. În cazul endocarditei infecțioase, anevrismele micotice apar în jurul vârstei de 40 de ani, bărbații și femeile fiind afectați în mod egal.

Incidența anevrismelor micotice la pacienții cu endocardită infecțioasă este în jur de 15%; 2-4% dintre aceștia pot dezvolta și anevrisme micotice intracraniene. [12]

În copilărie, anevrismele micotice sunt rare și, de obicei, se asociază cu endocardită infecțioasă sau malformații cardiovasculare. O entitate particulară a bolii a fost descrisă în anul 1970, în care anevrismul este asociat cu cateterizarea arterei ombilicale a nou-născutului. [7]

Sunt acceptate 4 mecanisme prin care se produce infecția peretelui arterial:

1. anevrism micotic secundar microemboliilor septice la vasa vasorum;
2. extinderea de la un focar infecțios din vecinătate;
3. însămânțarea intimei în timpul bacteriemiei, care provine dintr-un focar infecțios situat la distanță;
4. traumatisme ale peretelui arterial prin contaminare directă.

Anevrismele embolomicotice apar, de obicei, la pacienții cu endocardită infecțioasă, sursa de infecție fiind reprezentată de vegetația cardiacă cu producție de emboli arteriali. Prezența unor focare infecțioase de vecinătate (ex. osteomielita) poate determina, de asemenea, apariția anevrismelor. Prezența malformațiilor congenitale (coarctația de aortă) sau a plăcilor aterosclerotice reduce rezistența la infecție și se produce o colonizare cu microorganisme prezente în sânge. Ateroscleroza este implicată în aproximativ 74% din anevrismele infectate secundar. Traumatismul peretelui arterial asociat cu infecția ulterioară se întâlnește frecvent la utilizatorii de droguri i.v., în chirurgia vasculară, cateterismul cardiac, plasarea de stenturi. Aceste traumatisme, dacă sunt asociate cu o contaminare, duc de obicei la formarea unui pseudoanevrism la nivelul arterei periferice și a unui abces de vecinătate. [1]

În cursul endocarditei infecțioase, cele mai multe anevrisme micotice se dezvoltă în aorta toracică (peste 70% în apropierea arcului aortic) sau în sinusul Valsalva. Anevrismele micotice intracraniene se dezvoltă, de obicei, pe arterele cerebrale medii la punctele de bifurcare periferice, spre deosebire de cele congenitale, care au o localizare proximală. Anevrismele pot fi, ca formă, saculare sau fuziforme, cu dimensiuni cuprinse între 1 mm-10 cm. La nivelul peretelui arterial se pot evidenția toate modificările survenite ca urmare a infecției: necroză, hemoragie, abces și prezența agenților patogeni. Stratul elastic și cel muscular sunt de obicei afectate, cu mențiunea că intima nu se modifică. Anevrismele aortei ascendete și descendente reprezintă 15% din cazuri și survin cel mai frecvent din infecțiile de părți moi, plămân, os și articulații. În cazul anevrismelor aterosclerotice infectate leziunile se caracterizează prin inflamație, urmată de necroză, abces, hemoragie și prezența agentului patogen.

Atunci când avem un traumatism arterial, infecția poate duce la formarea unui pseudoanevrism, cel mai frecvent localizat la extremități. [12]

Anevrismele micotice intracraniene survin adesea pe arterele cerebrale medii și reprezintă 2,5-6,2% din cazuri, fiind de obicei silențioase din punct de vedere clinic. Hemoragia are ca rezultat cefalee severă, uneori cu debut brusc, hemianopsie omonimă, cu deteriorarea nivelului de conștiență, deficite motorii și crize convulsive. Cele mai multe hemoragii intracraniene asociate endocarditei infecțioase s-au dovedit a fi produse, nu de anevrismele micotice rupte, ci de arterita necrotică septică.

Prezența hemoragiei intracraniene simptomatice este asociată cu o rată crescută a mortalității.

Clinică. Simptomatologia în cazul anevrismelor arterelor viscerale este diferită, în funcție de localizare. În cazul anevrismelor arterei mezenterice superioare, durerea abdominală colicativă este simptomul principal, iar pentru cele localizate în teritoriul arterei hepatice, alături de durerea abdominală, se asociază febra, icterul și hemoragia gastrointestinală. Anevrismele micotice ale arterei celiace se însoțesc adesea de hemoptizie și hemotorax. Dacă este implicată artera iliacă externă, simptomatologia cuprinde durere la nivelul feței anterioare a coapsei, cu micșorarea masei musculare a cvadricepsului, insuficiență arterială a extremităților, cu tegumente reci și puls slab. În cazul afectării arterei femurale, manifestările clinice sunt reprezentate de purpură la nivelul membrului afectat sau tumefacție sensibilă pulsatilă, puls periferic slab, ischemie până la leziuni tipice de gangrenă. La utilizatorii de droguri i.v., de obicei, sunt implicate arterele brahiale, radiale, carotide sau arterele inferioare. [12]

Anevrismele aterosclerotice aortice infectate se evidențiază, de obicei, la persoanele vârstnice, în special bărbați, mari fumători. Majoritatea pacienților prezintă un debut insidios, cu febră, dureri abdominale și lombare, anevrismele fiind în 50-60% din cazuri decelabile palpabil.

Agenții etiologici implicați în infecția unui vas aterosclerotic sunt diferiți față de cei implicați în producerea anevrismelor micotice asociate endocarditei infecțioase, *stafilococii* sunt prezenți în 40% din cazuri, iar bacilii Gram negativi (în special *Salmonella*), în 35% din cazuri. Într-o proporție mai mică, următoarele microorganisme pot fi implicate în infecția unui anevrism aterosclerotic: *E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens, Coxiella burnetii, Bacteroides fragilis*. Pentru anevrismele fungice, cei mai comuni agenți patogeni sunt *Aspergillus* spp. și *Candida* spp. [1]

Investigațiile de laborator nu sunt specifice acestui tip de patologie. În contextul endocarditei infecțioase, investigațiile de laborator efectuate pentru anevrismele micotice se referă la existența bolilor subiacente. Pentru anevrismele micotice intracraniene CT craniană nu este sugestivă, diagnosticul de certitudine se stabilește prin arteriografie cerebrală și angiografie RM, ce determină leziuni cu diametrul până la 2-3 mm. Dovezile pentru o sursă primară de infecție sunt utile: radiografia pulmonară, CT de coloană vertebrală, ultrasonografia abdominală, investigațiile bacteriologice (hemoculturi). PET-CT are un rol important pentru evidențierea endarteritelor și grefelor vasculare infectate. Ecocardiografia cardiacă (TTE sau TEE) este utilă pentru anevrismele situate în vecinătatea valvei aortice, iar această tehnică este complementară angiografiei. [7]

Tratament. În prezent nu există o abordare uniformă pentru tratamentul anevrismelor micotice în endocardita infecțioasă. Tratamentul ane-

vrismelor intracraniene este controversat, unele par să se rezolve numai cu terapie antibiotică, alteori este necesară intervenția chirurgicală. Abordarea terapiei chirurgicale este condiționată de ruptura anevrismului. [10]

Decizia intervenției chirurgicale este influențată de localizarea anevrismului, prezența edemului cerebral, amploarea perfuziei furnizate de artera implicată. Mărimea anevrismului nu este un factor de decizie în abordarea terapiei chirurgicale. Angiografia și angio-RMN sunt utile pentru monitorizare.

Instituirea terapiei antibiotice are în vedere etiologia endocarditei infecțioase, dar tratamentul pentru anevrismele micotice intracraniene trebuie individualizat. [1]

În cazul implicării vaselor periferice prin traumatisme arteriale și formare de pseudoanevrisme, conduita terapeutică include antibioterapie, ligatura proximală a vaselor, rezecția pseudoanevrismului cu drenaj.

Rata mortalității în cazul pacienților cu anevrisme aterosclerotice infectate depășește 90%.

La pacienții cu anevrisme infectate cu coci Gram pozitivi rata de supraviețuire post-intervenție chirurgicală este mai mare față de cei infectați cu bacili Gram negativi. [2]

BIBLIOGRAFIE

1. Nagarsheth K.J., et al, Superficial Thrombophlebitis, 2017. https://emedicine.medscape.com/article/
2. Mandell, et al, Principles and Practice of Infectious Diseases Essentials, Chap. 37. 2017, p. 87-88.
3. Mandell, et al, Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., Chap. 64. 2015, p. 800-801, 803-804.
4. Mandell, et al, Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., Chap. 93. 2015, p. 1177-1179, 1182-1184.
5. Connors J.N., et al, Septic Thrombophlebitis, 2017. https://emedicine.medscape.com/article.
6. Michael J., et al, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 85. Elsevier, 2018, p. 1-367.
7. Decousus H., et al, Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med 2010;152(4):218-24.
8. Di Nisio M., et al, Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev 2013.
9. Scott G., et al, Superficial vein thrombosis: a current approach to management. Br J Haematol 2015;168(5):639-45.
10. Tait C., et al, Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. Br J Haematol 2012;159(1):28-38.
11. Spelman D., et al, Overview of infected (mycotic) arterial aneurysm. 2016.
12. Padma C., et al, Thrombophlebitis Treatment & Management. 2017.

INFECȚII OTICE ȘI SINUSALE

OTITA EXTERNĂ

Veronica Epure, Traian Ataman

Definiție. Otita externă reprezintă un proces infecțios localizat la nivelul canalului auditiv extern.

Aparent o boală banală, cauzează întreruperea serviciului la 36% dintre pacienți, pe o durată medie de 4 zile, 21% dintre ei necesitând repaus la pat. [1]

În general, diagnosticul și tratamentul topic prompt efectuate duc la rezoluția fără complicații a infecției. La pacienții imunodeprimați sau diabetici, infecția se poate extinde la țesuturile învecinate și complica cu otita externă malignă, situație cu prognostic potențial letal.

Otita externă se definește drept *cronică* dacă durează peste 4 săptămâni sau apar mai mult de 4 episoade pe an. Otita externă eczematiformă și cea seboreică sunt forme de otită externă difuză cronică. [1]

Etiologie. Este de obicei bacteriană *(Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus)*, mai rar fungică *(Aspergillus, Candida)*, dar poate fi și virală (otita externă buloasă), alergică (otita eczematiformă), seboreică. [4,6]

Furunculul conductului auditiv extern reprezintă o formă localizată de otită externă, dată de foliculita treimii externe a tegumentelor meatale, implicat fiind întotdeauna stafilococul.

Otita externă malignă (necrotizantă), o formă rară și extrem de gravă de otită externă, apare la diabetici sau imunodeprimați și este cauzată de Pseudomonas aeruginosa. [1,3,4]

Otita externă eczematiformă și cea seboreică au etiologie noninfecțioasă. Otita eczematiformă (hipersensibilitatea tegumentelor conductului auditiv extern): alergia la soluțiile topice auriculare, dermatita

de contact la cercei, sprayurile, neurodermatita, psoriazisul. Otita externă seboreică se asociază cu dermatita seboreică a capului. [4]

Epidemiologie. Boala acută afectează în Statele Unite 4 din 1 000 de locuitori pe an; formele cronice sunt prezente la 3-5% din populație. [3]. Incidența afectării este egală pe sexe; cu vârf de incidență la copiii de 7-12 ani.

Fiziopatologie. Cerumenul de la nivelul canalului auditiv extern reprezintă un factor de protecție, constituind un mediu acid bogat în lizozim, ce inhibă proliferarea bacteriană și fungică. În plus, la nivelul meatului are loc încontinuu o mișcare de migrare epitelială (direcționată dinspre timpan spre exterior), ce ajută la eliminarea detritusurilor și autocurățarea conductului. Lipsa cerumenului predispune la infecție, dar și prezența sa în exces, deoarece duce la obstrucția meatului, retenția detritusurilor și macerarea tegumentului.

Factorii favorizanți ai otitei externe sunt umezeala excesivă la nivelul conductului auditiv extern (la purtătorii cronici de proteză auditivă, căști sau bulete de vată în concă), înotul în piscină, curățarea intempestivă a conductului auditiv extern (cu bețe de urechi), traumatismele locale, inserția de corpi străini la nivelul meatului (inclusiv dopuri în scop de antifonare sau căști), dermatita seboreică, psoriazisul, eczema. [1,4]

Anatomie patologică. În otita externă difuză se produc edemul straturilor superficiale tegumentare, stenoza conductului auditiv extern, pH-ul se alcalinizează, stimulând proliferarea germenilor.

În otita externă malignă, leziunile sunt profunde. De la celulita conductului auditiv extern se ajunge la necroza țesuturilor de la baza craniului, a glandei parotide și osteomielita osului timpanal, a apexului petros, eventual meningită, abces cerebral, tromboză de sinus lateral sau cavernos.

Clinică. Semnele și simptomele otitei externe acute bacteriene sunt cele mai pronunțate: otalgie intensă, accentuată la mobilizarea pavilionului auricular sau a articulației temporomandibulare (caracteristic); senzație de prurit auricular (otomicoză); senzație de plenitudine aurală; otoree seroasă inițial, apoi purulentă (verzuie și fetidă în cazul infecției cu piocianic).

Pot apărea și semne generale: febră, adenopatie satelită (retroauriculară, pretragiană sau jugulocarotidiană superioară), celulită retroauriculară cu decolarea pavilionului auricular.

La examenul otoscopic se constată tegumentele conductului auditiv extern congestive, edematiate (eventual stenoza conductului auditiv extern), cu false membrane și secreții purulente; se poate asocia

și o miringită prin stagnarea secrețiilor [4], dar, la o eventuală probă pneumatică, mobilitatea timpanului este normală.

La copil, leziunile inflamatorii se pot extinde și la țesuturile învecinate conductului auditiv extern, determinând celulita retroauriculară (însoțită de decolarea pavilionului auricular). [9]

În cazul ***otomicozei*** predomină senzația de prurit auricular (nu otalgia), iar la examenul otoscopic se constată tegumentele conductului auditiv extern inflamate, acoperite de mase cazeoase albicioase *(Candida albicans)* sau negre *(Aspergillus)*. [5]. Îndepărtarea falselor membrane lasă în urmă eroziuni hemoragice. Evoluția este de lungă durată, cu recurențe (în special la diabetici), otomicoza încadrându-se la formele cronice de otită.

În cazul *furunculului de conduct auditiv extern* se constată o tumefacție îndurată, congestivă, extrem de dureroasă spontan și la palpare a tegumentelor treimii externe a conductului auditiv extern. Poate fi însoțită de reacții de vecinătate: celulita retroauriculară (decolarea pavilionului spre anterior) și limfadenita satelită.

Otita externă buloasă este o formă de otită virală (virus gripal cel mai frecvent), caracterizată prin apariția unor mici vezicule la nivelul porțiunii osoase a conductului auditiv extern (posibil și pe membrana timpanică), otalgie intensă, otoree hemoragică, semne generale de virozǎ. [6]. Asocierea unei miringite buloase poate duce la pierderi de auz (hipoacuzie neurosenzorială tranzitorie sau definitivă).

În ***otita externă necrotizantă***, starea generală este alterată, otalgia extrem de intensă, asociată cu cefalee temporooccipitală. Prin extinderea infecției și necroza țesuturilor moi de la baza craniului pot apărea paralizie facială și de nervi cranieni (IX, X, XI, XII), semne de complicații endocraniene (meningită, tromboză de sinus lateral sau cavernos, abces cerebral). [3,4]

Otita externă seboreică se caracterizează prin prezența unor cruste unsuroase, galbene la nivelul tegumentelor conductului auditiv extern. Se însoțește de leziuni de dermatită seboreică la nivelul scalpului, mătreață. [4]. Afecțiunea este indoloră, recurentă, cronică.

În ***otita externă eczematiformă***, tegumentele conductului auditiv extern sunt edemațiate, iritate, cu flictene și cruste. Leziunile se pot extinde la tragus și pavilionul auricular. Evoluția este recurentă, cronică. [4]

Complicații, evoluție, prognostic. În general, evoluția otitei externe acute nu ridică probleme, fiind de cele mai multe ori suficient un tratament topic.

Apariția de paralizii de nervi cranieni (VII, IX, X, XI, XII) caracterizează întotdeauna otita externă malignă, o formă gravă ce apare la imunodeprimați, însoțită de mortalitate 60-80%. Paraliziile de nervi cranieni rămân definitive chiar și în cazurile tratate cu succes. [4]

Diagnostic. Diagnosticul este clinic. Patognomonic pentru otita externă acută este accentuarea otalgiei la tracțiunea pavilionului. Recoltarea secreției auriculare cu examenul bacteriologic și micologic al otoreei este utilă în cazurile rebele la tratament.

În cazul adulților cu episoade repetate de otită externă, este indicat un control al glicemiei, pentru a depista un eventual diabet zaharat ocult. [2]

Studii imagistice se utilizează doar în cazurile de otită externă malignă, pentru a vizualiza osteoliza osului timpanal și a bazei craniului (CT de os temporal, scintigrafia cu Technețiu 99), necrozele țesuturilor moi de la baza craniului (RMN). [4]

Diagnostic diferențial. Trebuie avute în vedere alte cauze de otoree: otită medie (timpan modificat și/sau perforat), scurgere LCR prin conductul auditiv extern (istoric de traumatism craniocerebral, lichid clar, inodor), retenție de corp străin la nivelul conductului auditiv extern cu suprainfecție, traumatisme, herpes zoster auricular (otalgie intensă, vezicule în zona postero-superioară a timpanului și conductului auditiv extern, paralizie facială).

În formele de otită externă cu celulită retroauriculară, decolarea pavilionului auricular se face spre anterior, nu spre inferior și anterior ca în otomastoidita acută; aspectul timpanului (bombat, modificat inflamator) și imagistica (radiografia de mastoidă în incidența Schuller, CT) sunt caracteristice în otomastoidită. [4]

Tratament. În cazul tipic de otită externă acută, este suficient un *tratament local*, însoțit de analgetice pe cale generală (AINS). Tratamentele topice utilizate sunt din următoarele categorii: substanțe cu rol de acidifiere locală (alcool boricat 2%, rivanol 0,1%, apă oxigenată 3%), antiiflamatorii topice (hidrocortizon acetat, dexametazonă), antibiotice (chinolone) sau combinații care conțin un aminoglicozid și un corticosteroid (risc de ototoxicitate dacă membrana timpanică este perforată!). Corticoizii topici se recomandă în special în cazurile cu edem accentuat (stenoză inflamatorie de conduct), eventual aplicate pe mesa endaurală, ce se schimbă zilnic (mesa se va menține doar până la dispariția edemului local, apoi tratamentul topic se instilează direct în conduct).

Instilațiile topice se efectuează de 2-3 ori pe zi, pe o durată care să depășească cu 3 zile dispariția simptomatologiei. [2,3]. Este importantă o *bună toaletă* a conductului, în caz de otoree abundentă trebuie efectuate aspirații auriculare zilnic. Pentru o rezoluție mai rapidă, este indicată păstrarea conductului auditiv extern cât mai curat și uscat (mai ales în cazul otomicozei)! Administrarea medicației topice pe mesa endaurală trebuie făcută cu precauție, pentru că se menține astfel umiditatea locală care favorizează macerarea tegumentelor, încetinind vindecarea. Mesa în con-

ductul auditiv extern se utilizează mai ales în cazurile cu stenoză inflamatorie mare a conductului, pe ea instilându-se corticosteroizi topici.

În otomicoză se folosesc antimicotice topice (Clotrimazol, Ketoconazol, Nistatin) și alcoolul boricat 2%, spălături cu betadină, eventual nitratări cu soluție de $AgNO_3$ 1%. Durata tratamentului este îndelungată: 3 săptămâni. Antifungicele per os sunt inutile. [5]. Principalul tratament este reprezentat de toaleta locală aspirativă minuțioasă și acidifierea conductului de 3-4 ori pe zi. [1]

Antibioticele pe cale generală se folosesc doar în cazurile severe, în care apar fenomene generale (febră, limfadenită satelită, celulită retroauriculară). Se administrează antibiotice care acționează pe stafilococ și piocianic.

În cazurile de furuncul ale conductului auditiv extern, în afară de tratamentul topic (meșe cu rivanol 0,1%) și antialgic sunt necesare incizia și evacuarea puroiului dacă furunculul nu fistulizează spontan în 1-2 zile.

În otita externă malignă antibioterapia specifică anti-piocianic se administrează inițial intravenos, apoi oral (combinații aminoglicozid + carbenicilină, cefalosporine de generația a-III-a, chinolone) pe durată îndelungată: 6-12 săptămâni. Este întotdeauna necesară asocierea unei intervenții chirurgicale de debridare a țesuturilor necrozate (se îndepărtează cât mai conservator osul și țesuturile necrozate, glanda parotidă; mastoidectomia nu este necesară, sistemul celular mastoidian fiind de obicei neafectat). [4]. Complementar se poate folosi terapia cu oxigen hiperbar, ce grăbește cicatrizarea.

În cazul otitei externe buloase se administrează antialgice, instilații topice cu antibiotice în conductul auditiv extern. Dacă se asociază și miringita buloasă, se indică ruperea veziculelor de pe timpan (ce are ca rezultat scăderea dramatică a otalgiei), analgetice pe cale generală, antibiotice topice și dezinfecție locală. [6]

Profilaxie. Pacienții cu otite externe recurente sunt sfătuiți să evite manevrele de curățare intempestivă a conductului (cu bețe de urechi), pătrunderea apei de piscină în urechi, purtarea de tampoane de vată în concă (ce mențin umiditatea locală). La înotători se recomandă instilații auriculare în scop de acidifiere locală, după baia în piscină. [7]. La pacienții diabetici se recomandă controlul bolii de bază și tratarea precoce și corectă a fiecărui episod de otită externă, pentru a evita complicațiile potențial letale.

BIBLIOGRAFIE

1. Sander R., Otitis Externa: A Practical Guide to Treatment and Prevention. Am Family Physician 2001 Mar 1;63(5):927-937.
2. US Department of Health & Human Services, National Guideline Clearinghouse in Acute Otitis Externa. 2011, versiune online.

3. Lee S., Otitis Externa in Emergency Medicine. Medscape 2010 Apr 20.
4. Ataman T., Otologie, "Otita externă difuză" și "Furunculul de conduct auditiv extern", "Otita externă malignă". Edit. Tehnică, București, 2002, p. 318-325, 328-330.
5. Ataman T., Otologie, "Otomicoza". Edit. Tehnică, București, 2002, p. 326-328.
6. Ataman T., Otologie, "Erizipelul", „Otita externă și miringita buloasă". Edit. Tehnică, București, 2002, p. 335-337.
7. Cook A. Kathy, Otitis Externă. 2007 Jul, varianta online.
8. Buruiană M., Ivanovici M., Mustățea N., Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All 1998, p. 319-321.
9. Gheorghe D.C., Otorinolaringologie pediatrică - note de curs, "Otita externă". Edit. Medicală, București, 2005, p. 124.

OTITA MEDIE ACUTĂ

Veronica Epure, Traian Ataman

Otita medie acută reprezintă inflamația acută a mucoasei urechii medii, indiferent de etiologie, cu durata de până la 3 săptămâni. [1,3]. Otita medie subacută are o durată între 3 săptămâni și 3 luni, peste acest interval inflamația urechii medii definindu-se drept cronică.

Etiologie. Este în general monomicrobiană [1,2,4] (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, mai rar *anaerobi* sau *Gram negativi).*

La nou-născut și sugar, agenții etiologici uzuali sunt *Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae și H. influenzae. [3]. Produc frecvent bacteriemie în cursul evoluției otitei (de aceea timpanotomia este obligatorie atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament).*

Factorii favorizanți ai apariției otitei medii acute sunt:

– obstrucția nazală acută (rinofaringita sau rinoadenoidita acută) sau cronică (*adenoidita cronică* la copil, hipertrofia cornetelor nazale, deviații de sept nazal, tumori benigne sau maligne nazosinusale); [1,2,3,4,12]

– vârsta mai mică de doi ani. Până la vârsta de doi ani trompele sunt mai largi, patente, cu un traiect mai orizontal, ceea ce predispune la otita medie acută recurentă; [12]

– alte cauze: boala de reflux gastroesofagian, schimbările bruște de temperatură;

– mediul socio-economic defavorabil (malnutriție, aglomerație, sărăcie), imunodeficiență de orice cauză, alergia mucoasei respiratorii [1,3], prematuritatea și greutatea mică la naștere, folosirea îndelungată a suze-

tei și a biberonului (în special în decubit dorsal) [3], lipsa alăptării la sân până la vârsta de 1 an. [3,4]

Epidemiologie. Otita medie acută este o afecțiune frecventă a copilului mic: apare la 50% dintre copiii sub 1 an, la 65% dintre cei până la 2 ani, și la 70% dintre cei până la 3 ani, cu o afectare egală pe sexe. În Statele Unite, otita medie acută este cea mai frecventă afecțiune ce necesită tratament medical pentru copiii cu vârsta până la 5 ani. [3]. Maximum de incidență este între vârsta de 6 luni și 18 luni. [3]

Deși la adult incidența este mai scăzută, otita medie acută este o patologie frecventă în practica ORL, în special în anotimpurile în care virozele respiratorii acute sunt mai frecvente (toamna, iarna, primăvara). [1]

Fiziopatologie. Otita medie acută este secundară *obstrucției tubare*, acute sau cronice. Obstrucția tubară are ca rezultat scăderea ventilației casei timpanului (ventilația acesteia se realizează în mod obișnuit prin deschiderea intermitentă a orificiului faringian al trompei în timpul deglutiției); presiunea negativă din urechea medie favorizează vasodilatația la nivelul mucoasei cavotimpanice și apariția unui transsudat, apoi exsudat, care prin suprainfecție ulterioară (tot pe cale tubară pornind de la un focar rinofaringian, prin mecanism de reflux, aspirație sau insuflație activă) se transformă în supurație în urechea medie. [2,12]

Anatomie patologică. Există mai multe faze evolutive ale bolii care reprezintă tot atâtea forme de otită medie acută:

a) Otita acută congestivă – la examenul otoscopic se observă timpan hiperemic, inițial doar în jurul mânerului ciocanului, apoi difuz.

b) Otita acută cataralâ (seroasă) – timpanul devine mat, retractat, fără reperele anatomice și luminoase obișnuite (triunghi luminos Politzer, inserția mânerului ciocanului). Prin transparența sa se vizualizează nivel lichidian în urechea medie și/sau bule de aer și un desen vascular accentuat în jurul mânerului ciocanului. [1,2,12]. Datorită exsudatului acumulat în urechea medie, timpanul are mobilitate diminuată la proba pneumatică (insuflarea aerului sub presiune în conduct cu speculul Siegle).

c) Otita acută supurată, cu 3 faze evolutive: stadiul preperforativ, stadiul perforativ și cel de remisiune. Odată cu suprainfectarea exsudatului din cavotimpan, timpanul începe să bombeze, este mat, congestiv, fără repere, prin transparența sa se ghicește lichid gălbui, purulent în urechea medie (stadiul preperforativ – vezi Fig. 1); în faza perforativă se observă o perforație în cadranele inferioare (declivă), prin care se scurg secreții purulente și sanguinolente, nefetide, pulsatile [Fig. 1]; în faza de remisiune fenomenele se remit, evoluția este spre dispariția otoreei și acoperirea perforației în maxim o lună cu restitutio ad integrum. [1,2,12]. Perforația

și otoreea de obicei dispar spontan în 1-2 zile. [3]. În formele cu germeni virulenți sau teren tarat, se poate produce evoluția spre cronicizare.

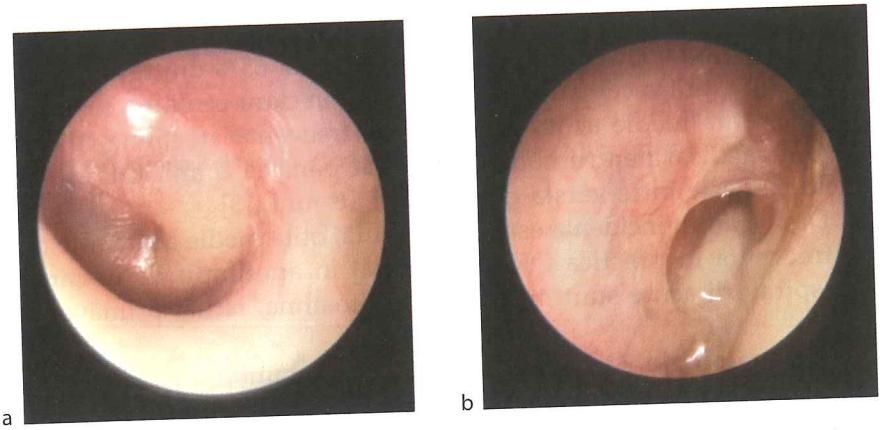

Fig. 1. Otita medie supurată acută: *a* – stadiul preperforativ și *b* – stadiul perforativ.

Clinică. Otalgia este intensă, predominant nocturnă sau de decubit orizontal, debutează brusc și este pulsatilă, localizată în profunzimea conductului auditiv extern, cu iradiere spre mastoidă sau vertex. Otalgia se exacerbează în cursul evoluției spre faza supurativă preperforativă, iar în faza perforativă ea diminuează (odată cu reducerea presiunii în urechea medie).

Febra (39-40°C, prezentă doar în faza supurativă preperforativă), alterarea stării generale și agitația sunt mai accentuate la copilul mic și sugar. [1,2,12]

În formele exsudative apar hipoacuzie de tip transmisie și acufene de tonalitate gravă.

La copilul mic sunt frecvente formele fluxionare (durere, congestie și împăstare la nivelul mastoidei – reacție mastoidiană). [1,12]

La copiii imunodeprimați, în special la cei aflați sub chimioterapie, semnele clasice descrise sunt mult mai șterse, la aceștia apariția unui exsudat în urechea medie poate coincide cu debutul sepsisului. [3]

La vârstnici semnele generale și otalgia sunt diminuate, dar și aspectul otoscopic este mai puțin sever.

Forme particulare de otită medie acută:

Otita medie acută la sugar și copilul mic are o simptomatologie mai zgomotoasă decât la adult: febră înaltă (risc de convulsii febrile), otalgie intensă (manifestată prin agitație psihomotorie), risc mare de bacteriemie. Apare frecvent o reacție mastoidiană (forma fluxionară), cu congestia și tumefacția tegumentelor retropavilionare și decolarea pavilionu-

lui auricular spre anterior (aspect similar celui întâlnit la otomastoiditele acute). [12]. Diferențierea de otomastoidita acută este delicată, fiind utile în acest caz explorările imagistice, dar și proba terapeutică.

În cazul ***otitei medii acute – forma fluxionară,*** nu apar leziuni osoase și colecție purulentă în mastoidă (radiografie de mastoidă în incidența Schuller, CT otomastoidiană). Evoluția otitei medii fluxionare este remisivă sub tratament (necesită tratament antibiotic injectabil și timpanotomie), spre deosebire de otomastoidita acută, care necesită întotdeauna drenaj chirurgical pe cale retroauriculară.

Copiii mici sunt mai predispuși la otite medii acute decât adulții, deoarece [1,5,12] trompa lui Eustachio este mai scurtă, mai orizontalizată (fiind astfel mai patentă la bacteriile din rinofaringe, mai ales la copiii cu reflux gastroesofagian) și mai flască (hipotonă), cu un orificiu rinofaringian îngust și ușor de blocat prin orice edem de mucoasă rinofaringiană (inflamație de vecinătate) sau vegetații adenoide localizate peritubar. Pe de altă parte, imaturitatea sistemului imunitar face copilul mai predispus la infecții virale recurente, virusurile favorizând fixarea bacteriilor de mucoasa cavotimpanică și suprainfectarea bacteriană.

Otita medie acută la vârstnici are o simptomatologie subiectivă mai ștearsă, subacută, dar și aspect otoscopic mai puțin sever (tablou similar otitei seroase acute a copilului).

Otitele medii acute hemoragică și flictenulară apar în cursul gripei și altor infecții virale, la orice vârstă. Clinic apar otalgie intensă, febră ridicată, cefalee, eventual hipoacuzie neurosenzorială și/sau sindrom vestibular (în formele complicate cu nevrită cohleară sau vestibulară). Otoscopic se constată multiple flictene pe timpan și eventual canalul auditiv extern (CAE) (când se asociază otita externă buloasă), veziculele având conținut hemoragic. [Fig. 2]. Prognosticul este în general benign față de otitele din celelalte boli infectocontagioase, tratamentul fiind simptomatic; se recomandă spargerea veziculelor și aspirarea conținutului lor, instilații auriculare dezinfectante sau antibiotice topice pentru a evita suprainfecția. [1]

Otitele medii acute din bolile infectocontagioase (scarlatină, rujeolă, oreion, difterie etc.) sunt de obicei forme grave, necrozante, cu prognostic funcțional prost. [1]. Otoscopic apar perforații mari, cvasitotale ale timpanului, cu necroză de lanț osicular. Se complică cu labirintită și paralizie facială. Hipoacuzia neurosenzorială apărută este ireversibilă, la copilul mic putând genera surdomutitate.

Complicații, evoluție, prognostic. Otita medie acută se vindecă în 70-90% din cazuri (chiar și fără tratament) în 1-3 săptămâni. Prognosticul este bun, cu revenirea la normal a auzului. Factorii de prognostic negativ

sunt: vârsta sub 2 ani, boala infectocontagioasă (unde sechelele auditive sunt regula), terenul alergic. [1]

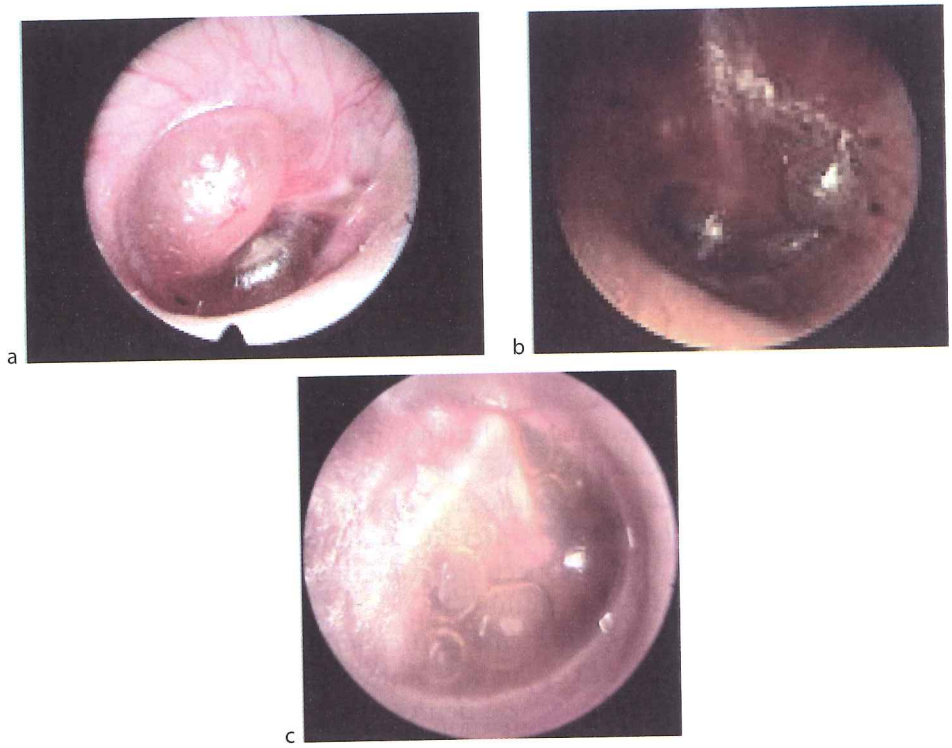

Fig. 2. Otita seroasă acută: *a,b* – formele hemoragică și flictenulară; *c* – aspect clasic.

Recidivele sunt frecvente în special la copiii cu adenoidită sau adenoamigdalită cronică (***otita medie acută recurentă*** se definește ca mai mult de 3-4 episoade pe an). Rareori otita medie acută se poate croniciza (evoluție spre otită medie supurată cronică sau timpanoscleroză) sau complica.

Dispariția exsudatului din urechea medie are loc în general în 3-4 săptămâni, dar există cazuri cu evoluție lentă în care acesta persistă până la 3 luni de la debut. [1,7,9,10]. Exsudatul din urechea medie și hipoacuzia de transmisie persistă de obicei și dincolo de momentul dispariției simptomelor: 70% dintre copii au încă exsudat cavotimpanic la 14 zile, 50% la o lună, 20% la 2 luni și 10% la 3 luni de la debut, indiferent de tratament. [3,10]

Complicația cea mai frecventă este otomastoidita acută. Mai rar pot apărea paralizie facială, labirintită acută seroasă sau supurată, tromboflebită de sinus lateral, abces extradural/cerebral, meningită, petrozită,

septicemie. [1,2,3,12]. Semnele apariției iminente a complicațiilor sunt: bombarea postero-superioară sau aticală a timpanului, celulita retro-auriculară.

Diagnostic. Se bazează pe simptomatologie și examenul otoscopic (otomicroscopic) cu proba pneumatică. La otoscopie se constată timpan congestiv, fără reperele normale anatomice și luminoase, cu exsudat dincolo de membrana timpanică (incolor, transparent în formele seroase acute sau gălbui în formele supurate), mobilitate slabă a timpanului la proba pneumatică; eventual bombarea timpanului în cadranele posterioare (în stadiul de otită supurată preperforativă). [3]. Înainte de producerea perforației timpanului, se poate vizualiza câteodată un exsudat seros ce traversează membrana timpanică pe toată suprafața sa.

Examenele de laborator arată probe inflamatorii pozitive: leucocitoză cu neutrofilie, proteina C reactivă și fibrinogen crescute. Examenul secreției auriculare nu se efectuează de rutină. Recoltarea corectă se face numai prin paracenteză și nu prin aspirarea secrețiilor din conduct (care sunt suprainfectate cu stafilococ auriu). Examenul bacteriologic evidențiază o etiologie monomicrobiană (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis).

Audiograma tonală și timpanometria nu se efectuează în faza acută. [6]. CT sau RMN otomastoidiene se efectuează atunci când se bănuiește o complicație.

Diagnostic diferențial. Trebuie făcută diferența cu formele latente de otită medie acută ale bătrânilor (cu fenomene generale șterse), cu meatomiringita zosteriană (zona auriculară se caracterizează prin prezența veziculelor în regiunea postero-superioară a timpanului și CAE, otalgie intensă, paralizie facială, hipoacuzie neurosenzorială), otita externă supurată (timpanul poate fi macerat prin stagnarea secrețiilor), otalgia de cauză dentară sau faringiană (timpan normal), artrita temporomandibulară (dureri la mobilizarea articulației), otita medie supurată cronică reîncălzită, parotidita acută supurată cu fistulizare în CAE (localizată antero-inferior; la bucofaringoscopie orificiul Stenon congestiv, cu secrețiipurulente; semne de inflamație locală parotidiană), otomastoidită acută sau cronică cu fistulă Gelle (localizată pe peretele posterior al CAE, timpan modificat, bombat postero-superior, durere la palparea punctelor mastoidiene), meatomiringită buloasă (virală; vezicule serohemoragice pe timpan și zonele adiacente ale CAE; otalgie severă care diminuează după puncționarea veziculelor).

Tratament. În otitele medii congestive acute, dacă pacientul nu prezintă semne generale zgomotoase, are peste 2-3 ani și este imunocompetent, cei mai mulți autori recomandă *abținerea de la tratament antibiotic;*

se administrează instilații nazale (DNF), antialgice, antitermice per os, eventual instilații auriculare cu efect anestezic local, și se reevaluează pacientul peste 48 de ore. În lipsa ameliorării sau în caz de agravare a simptomatologiei, se instituie tratament antibiotic, însă majoritatea otitelor medii congestive acute se remit fără tratament antibiotic.

Otita seroasă acută nu necesită antibioterapie [8,9], ci doar dezinfecție nazofaringiană și dezobstrucție tubară (DNF) prin instilații nazale cu un vasoconstrictor (Vibrocil, Olynth) sau antiinflamator cortizonic ± vasoconstrictor (Pivalone, Biorinil, Nasonex) timp de 7 zile, supraveghere și control otoscopic repetat până la dispariția exsudatului din urechea medie și reapariția reperelor normale ale timpanului. În cazuri rebele se pot face insuflații nazotubare cu para Politzer sau prin cateterism tubar cu sonda Itard (la copiii mari și adulți). În formele recurente la copii se indică adenoidectomia după remiterea fenomenelor acute inflamatorii, iar la adult tratarea patologiei obstructive nazosinusale – rezecția septului nazal deviat, a cornetelor nazale hipertrofice etc. [2,12]

Tratamentul antibiotic rămâne de elecție în otita medie supurată (formele supurate), deși tot mai mulți autori pledează pentru expectativă și abținerea de la tratamentul antibiotic la pacienții în vârstă de peste 2 ani cu otită medie acută (OMA) necomplicată (cu simptomatologie moderată). [7,11]. Expectativa și abținerea de la tratamentul antibiotic per primam este contraindicată dacă pacientul prezintă febră >39°C, otalgie severă, aspect general toxic și este copil mic. [11]. În lipsa timpanocentezei pentru recoltarea secreției otice și antibiogramă, se folosesc empiric antibiotice dirijate pe cei 3 germeni cauzali principali.

La sugari (în special sub 6 luni) se recomandă de la început tratament antibiotic și timpanotomie, pentru rezoluția rapidă a simptomatologiei și evitarea complicațiilor. [3,12]

De elecție sunt combinațiile amoxicilină + clavulanat per os [3,4,7], sau amoxicilină. [7,11]. Eficiența bună (considerate linia a-II-a de tratament) au și claritromicina per os, azitromicina. Eficiența cefalosporinelor de generația a-II-a administrate per os este redusă.

De obicei se administrează amoxicilină + clavulanat 2-3 zile, apoi se reevaluează pacientul; dacă tratamentul nu duce la o evoluție favorabilă, se trece la administrarea ceftriaxonei i.m. sau i.v. Dacă apare ameliorare netă după 3 zile se poate continua tratamentul încă 5 zile. [11]

Durata terapiei antibiotice este de 7-10 zile, fiind obligatorie reevaluarea pacientului la 2-3 zile de la debut și la sfârșitul tratamentului.

Trebuie asociată întotdeauna dezobstrucția tubară și dezinfecția nazofaringiană (DNF) – instilații nazale cu vasoconstrictor sau combinații vasoconstrictor + corticoterapie topică. Eficiența instilațiilor auriculare anestezice de tip Otocalm, Otipax etc. în scop analgetic este redusă, ele

se folosesc uneori ca adjuvante în special în otitele seroase acute sau congestive, dar pentru o scădere reală a otalgiei trebuie asociată medicația analgetică pe cale generală (AINS, acetaminofen, algocalmin).

La pacienții care nu răspund în 48 de ore de la debutul tratamentului antibiotic (cu ameliorarea importantă a simptomatologiei), tratamentul trebuie reevaluat și se indică timpanocenteza. [7]

Timpanocenteza presupune puncția și aspirația lichidului din urechea medie; are în general scop diagnostic; mica perforație timpanică persistă de obicei maxim 1-2 zile.

Timpanotomia este o manevră chirurgicală ce se efectuează de multe ori sub anestezie generală și control otomicroscopic (la copilul mic) și presupune incizia mai largă, radiară a timpanului (intenția este ca perforația să rămână patentă mai multe zile). Ca variantă există și posibilitatea timpanotomiei, cu inserția unui tub aerator transtimpanal tip Shepard (indicație în special la pacienții cu otite recurente și la cei cu otită medie acută cu reacție mastoidiană). [3]

Timpanotomia se efectuează în cadranul postero-inferior [1,7], pentru a nu leza nervul facial, labirintul, ferestrele ovală și rotundă și artera carotidă internă (anterior). Are indicații [1,3,4] la sugarul sub 6 luni (aceștia au forme de boală invazivă și agenți etiologici mai neobișnuiți), la pacienții imunocompromiși, în caz de persistență a febrei și a otalgiei intense peste 48-72 de ore sub tratament, în otita medie acută apărută în cursul unui tratament antibiotic sau al bolilor infectocontagioase, în otita medie acută persistentă (definită ca otită care trenează mai mult de 3 săptămâni în ciuda terapiei poliantibiotice) – pentru examenul bacteriologic al secrețiilor și în cazul apariției complicațiilor (paralizia de facial, celulita retroauriculară). [11]

În momentul apariției – spontane sau după timpanotomie – a otoreei, este indicată și toaleta aspirativă repetată a conductului auditiv extern, pentru a evita apariția unei otite externe prin stagnarea secrețiilor. [12]

Profilaxie. Include mai multe măsuri. Vaccinarea antipneumococică și anti-Haemophilus este eficientă în combaterea formelor agresive de otită medie acută la sugar, reduce incidența otitei medii acute la copiii imunocompetenți și scade necesarul de antibioterapie și miringotomii la aceștia. [8,9]

Unii autori recomandă antibioterapia profilactică (amoxicilină) la copiii sub 2 ani, aflați în colectivitate (creșă), cu episoade recurente de otită. [11,12]

La copiii cu otite recurente se recomandă inserția tuburilor aeratoare transtimpanale. [2,8,9,11]

Alte măsuri vizează controlul inflamației și obstrucției nazofaringiene (adenoidectomie, tratament antialergic topic și general), evitarea

fumatului în prezența copiilor predispuși la otită, încetarea folosirii biberonului și a suzetei la copiii peste 1 an.

BIBLIOGRAFIE

1. Ataman T., Otologia. Edit. Tehnică, București, 2002, p. 395-396, 401-414.
2. Gheorghe D.C., Patologie inflamatorie otomastoidiană. În Otorinolaringologie pediatrică - note de curs. Edit. Medicală, București, 2005, p. 124-127.
3. Donaldson J.D., Acute Otitis Media, versiune Medline (emedicine), 2011 Oct 28.
4. Nash E., Otitis media. Oxford J Med 2009;2(3):172-177.
5. Kaneshiro N.K., Otitis Media with Effusion, versiune Medline PLUS, 2010.
6. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. Pediatrics 2004;113:1412-1429.
7. Paradise J.L., Feldman H.M., Campbell T.F., Dollaghan C.A., Rockette H.E., Pitcairn D.L., et al, Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. N Engl J Med 2007;356:248-261.
8. American Academy of Family Physicians, American Academy of Otololaryngology - Head and Neck Surgery, and American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion - AAFP Recommendations 2004, Otitis Media with Effusion. Clinical Practice Guideline 2004 May 03, varianta online.
9. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, US, Clinical Practice Guidelines, Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2004 May;113(5):1451-1465.
10. Wilmot J.R.J.F., Cable H.R., Persistent effusion following acute otitis media: tympanometry and pneumatic otoscopy in diagnosis. Coll Gen Pract 1988 Apr;38(309):149:152.
11. Forgie S., Zhanel G., Robinson J., Canadian Paediatric Society, Infectious Diseaseas and Immunization Committee, Management of Acute Otitis Media. Paediatr Child Health 2009;14(7):457-60.
12. Buruiană M., Ivanovici M., Mustățea N., Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All, 1998, p. 321-336.

OTITA MEDIE CRONICĂ

Traian Ataman, Veronica Epure

Otita medie cronică reprezintă inflamația persistentă a urechii medii și/sau apofizei mastoide, cu o durată ce depășește 6-8 săptămâni; de cele mai multe ori, presupune existența unei scurgeri continue sau intermitente prin conductul auditiv extern (otoree) și existența unei perforații timpanice de dimensiuni variabile.

După criteriul evolutiv, se clasifică în ***otite medii cronice catarale*** și ***supurate.***

Otita medie catarală cronică sau ***otita medie seroasă cronică*** reprezintă cronicizarea unei otite seroase acute, fiind rezultatul aceluiași *sindrom de obstrucție tubară* care a generat și episodul acut (la copil vegetațiile adenoide, iar la adult deviația septului nazal, rinita cronică hipertrofică, uneori neoplasmul rinofaringian). Timpanul este întreg, opac, alb-gălbui, retractat, imobil, fără triunghi luminos, în urechea medie existând un epanșament lichidian nesupurat cu o durată de peste 3 luni. Clinic se însoțește de hipoacuzie moderată tip transmisie (frecvent modificările sunt bilaterale), acufene. Tratamentul cuprinde: rezolvarea cauzelor de obstrucție tubară (adenoidectomie, rezecția septului nazal deviat etc.), decongestionante nazofaringiene (combinații corticosteroid topic ± vasoconstrictor tip Biorinil, Pivalone, Nasonex), timpanotomie și montare de tuburi aeratoare transtimpanale (diabolo – sub control otomicroscopic).

În cele ce urmează ne vom referi doar la ***otitele medii supurate cronice.*** Acestea sunt și ele de două tipuri: otita medie supurată cronică simplă și otita medie supurată cronică propriu-zisă. Între aceste două tipuri de otite diferă tipul de leziuni histopatologice întâlnite, gravitatea și prognosticul, dar și tratamentul. Unii autori consideră echivalent termenul de otită medie supurată cronică propriu-zisă (osteitică) cu cel de otomastoidită cronică, cea dintâi fiind doar o formă particulară sau o fază evolutivă a otomastoiditei, cu leziuni limitate la cavotimpan. Este o atitudine justificată, deoarece anatomia patologică, etiologia, clinica și tratamentul (eminamente chirurgical) sunt aceleași în cele două situații.

– ***Otita medie supurată cronică simplă,*** denumită și ***otoree tubară*** sau ***mezotimpanită,*** reprezintă o formă benignă de otită, atât din punct de vedere al evoluției, cât și al tratamentului (care este prin excelență medical, și nu chirurgical, ca în cazul otitei medii supurate osteitice).

Etiologia este reprezentată de factorii de obstrucție tubară [3], aceiași ca la otita medie acută sau otita seroasă cronică (vegetații adenoide, deviație de sept nazal, hipertrofie de cornete nazale, rinită alergică, tumori rinofaringiene etc.). Factori favorizanți: malnutriția, alergia rinosinobronșică, imunodepresia.

Din punct de vedere bacteriologic se întâlnesc aceleași asociații polimicrobiene ca în cazul otitei medii supurate cronice propriu-zise (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Proteus, Klebsiella pneumoniae, anaerobi, fungi). [1,2,3]*

Otoscopic se constată o perforație mezotimpanală de dimensiuni variabile (în general mare), nemarginală, declivă, situată în cadranele inferioare (antero- sau postero-inferior); prin perforație se scurge intermitent o otoree mucoasă sau mucopurulentă (nefetidă), permanentă, trenantă. Otoreea crește cantitativ în timpul acutizărilor rinofaringiene

sau la pătrunderea accidentală a apei în ureche. Nu există leziuni de osteită. Hipoacuzia este redusă, de tip transmisie.

Imagistica (CT, radiografii simple de mastoidă) arată scleroeburnare mastoidiană, antru mic (orice suferință otică cronică sau acută recidivantă în copilărie, în perioada de pneumatizare a mastoidei, duce la lipsa de aerare a acesteia). Nu există leziuni osteitice nici in mastoidă. Evoluția este trenantă, chinuitoare, episodică (cu episoade de acutizări ce însoțesc acutizările rinofaringiene), dar benignă, nu apar complicații vitale. Este o afecțiune frecventă în patologia copilului, care se vindecă greu. Netratată în timp (ani de zile), evoluează spre timpanoscleroză și otită fibroadezivă (fibrozări/anchiloze de lanț osicular).

Tratamentul se adresează în primul rând cauzelor de obstrucție tubară ce trebuie tratate (tratamentul alergiei rinosinusale) sau înlăturate (adenoidectomie, rezecția septului nazal deviat, mucotomii, cauterizări de cornete nazale etc.), dar și local (instilații cu soluții antibiotice sau combinații antibiotic – corticoid topic, aspirarea repetată a secrețiilor auriculare, nitratări). [1,3]

Tratamentul chirurgical reparator al timpanului (miringoplastie) se recomandă în cazurile stinse, fără potențial de reacutizare (ureche uscată timp de cel puțin un an).

– ***Otita medie supurată cronică propriu-zisă (osteitică)*** este adevărata formă de otită medie cronică supurată, caracterizată printr-o evoluție insidioasă, paucisimptomatică, cu o durată ce depășește 2-3 luni, a unei perforații timpanice și a otoreei purulente. Pe fondul acestei evoluții mute apar complicații, unele cu prognostic vital.

Epidemiologie. Studiile efectuate în Marea Britanie arată o incidență a otitei medii cronice supurate de 0,9% la copii și 0,5% la adulți. [5]

Anatomie patologică. Apar leziuni de mucoasă (inflamație cronică; polip auricular ce se inseră întotdeauna pe o zonă osteitică; fongozități) și leziuni osteitice parietale (în special aticale) și de lanț osicular (capul ciocanului și nicovala). Acestea duc la distrucții de lanț osicular sau anchiloză osiculară, care, împreună cu perforația timpanului, au drept consecință hipoacuzia de transmisie. [1,9]. Pot apărea și leziuni colesteatomatoase (vezi mai jos). Leziunile osteitice (osteoneogeneza, osteoliza, osteonecroza) și mucoase se întâlnesc și în mastoidă (mastoidă densă, scleroeburnată, cu geode și sechestre osoase, eventual cu colesteatom).

În funcție de tipurile de leziuni întâlnite, există forme de otită medie cronică supurată *polipoasă* (mase polipoase mari în cavotimpan, eventual polip exteriorizat prin perforație care împiedică drenajul, oto-

reea este *sanguinolentă*); forma *colesteatomatoasă* (pseudotumoră perlată în cavotimpan, otoree cu lamele sidefii); forme *polipoase* și *colesteatomatoase* (asocierea celor două tipuri de leziuni).

Etiologie. Este polimicrobiană. [1,2,6,9]. Predomină *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*, dar se întâlnesc și *anaerobi, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* sau *Streptococcus pneumoniae.*

Factorii favorizanți sunt: obstrucția tubară, malnutriția, imunodeficiențele generale indiferent de cauză, igiena deficitară locală, lipsa vaccinării antigripale, antipneumococice și anti-Haemophilus. [3,5,7,9]. Afecțiunea poate apărea fie în urma tratamentului deficitar al unei otite medii acute supurate, fie ca o complicație în cadrul unor forme severe de otită medie (otitele medii acute necrotizante din cadrul bolilor infecto-contagioase). [2]

Clinică. Este silențioasă. Există o hipoacuzie de transmisie moderată sau severă (50-60 dB). După o evoluție îndelungată, se poate asocia și o componentă neurosenzorială. Otoreea este variabilă ca volum, permanentă, fetidă. La examenul otoscopic se constată o perforație marginală, nedeclivă (cu drenaj deficitar), localizată în cadranele superioare ale timpanului. Mărimea perforației timpanale nu se corelează cu gravitatea leziunilor osteitice din cavotimpan.

Uneori perforația este acoperită de un polip ce se exteriorizează la nivelul acesteia, împiedicând drenajul secrețiilor din urechea medie și favorizând acutizările.

Evoluție, complicații, prognostic. Evoluția spontană nu este niciodată spre vindecare, ci spre progresiunea leziunilor (în special colesteatomatoase) și spre apariția unor complicații, aceleași ca și în cazul celorlalte supurații auriculare: paralizia de nerv facial intratemporal, petrozite, labirintite (prin extensia leziunilor la urechea internă), meningita otogenă, tromboflebita de sinus lateral, abcese intracerebrale.

Prognosticul vital al afecțiunii, cu o supraveghere adecvată, este în general bun, mortalitatea este legată de apariția complicațiilor intracerebrale. Prognosticul funcțional este modest, legat de hipoacuzia de transmisie importantă. [7]. Aceasta poate fi rezolvată chirurgical ulterior (prin timpanoplastie) în cazurile fără potențial evolutiv, în care tratamentul inițial a obținut asanarea infecției, sau se poate recomanda protezare auditivă.

Otita medie cronică supurată cauzează o pierdere de auz moderată sau severă, în funcție de tipul de leziuni întâlnite. Datorită duratei lungi și a severității mai mari a hipoacuziei în otita medie supurată cronică, comparativ cu cea acută, numeroase studii au arătat că otita medie

cronică la copil duce la o inhibare a dezvoltării cognitive și linguale. Perioadele repetate de hipoacuzie (prelinguală) datorate otitelor în timpul primilor 2 ani de viață au drept consecință performanțe școlare mai slabe în copilărie și probleme educaționale ale individului ajuns la vârsta adultă. [3,7,9]

Diagnostic. Se stabilește în general pe baza anamnezei și a examenului otoscopic (eventual otomicroscopic). Dacă tratamentul local instituit nu dă rezultate, se recomandă examenul bacteriologic al secreției auriculare și CT otomastoidiană (care poate arăta extensia leziunilor de osteoliză, eventual un colesteatom ce indică necesitatea intervenției chirurgicale). RMN se indică în prezența complicațiilor, în special a celor cerebrale.

Diagnostic diferențial. Trebuie făcut cu: otita medie supurată cronică specifică (tuberculoasă) – vezi mai jos; neoplasmul de cavotimpan (otoree sanguinolentă, dureri importante) – se indică examenul histopatologic al granulațiilor; corp străin vechi (otoree purulentă fetidă); histiocitoza X și granulomatoza Wegener cu localizare otică (aspect similar otomastoiditei cronice polipoase, diagnosticul histopatologic este decisiv).

Tratament. Este eminamente chirurgical, indiferent de forma de otită medie supurată cronică.

Tratamentul medical dă rezultate temporare. El este util în pregătirea preoperatorie a pacienților și cuprinde: controlul țesutului de granulație (polipectomie în cazul existenței unui polip auricular exteriorizat prin perforația timpanică, ce impiedică drenajul; nitratare cu perla de nitrat de argint); instilații cu antibiotice topice sau combinații aminoglicozid – corticoid (soluțiile de uz oftalmic Garasone, Tobradex, Ophtamesone-N, Maxitrol etc.); în cazurile rezistente la instilațiile topice se administrează cure de antibiotice injectabil: cefalosporine anti-piocianic (ceftazidim), chinolone (ciprofloxacin), combinații tip oxacilină + aminoglicozid + metronidazol.

Tratamentul chirurgical – evidarea timpanomastoidiană sau mastoidectomia – are ca scop înlăturarea în totalitate a leziunilor patologice de la nivelul cavotimpanului și mastoidei, dar și asigurarea unui drenaj larg prin conduct a cavităților postoperatorii formate, pentru a permite supravegherea postoperatorie a pacientului și toaletarea aspirativă a cavităților (în tehnicile deschise). [4]

Forme particulare de otită medie supurată cronică:

Otita medie cronică tuberculoasă. Este o otită specifică, caracterizată prin otoree fetidă purulentă, grunjoasă, redusă cantitativ, dar trenantă;

perforații multiple ale timpanului („în stropitoare"). La examenul otoscopic se vizualizează timpan palid, prin perforațiile sale se vede mucoasa casei timpanului, care este palidă, albicioasă, cu granulații/fongozități. Complicația cea mai frecventă a acestei forme de otită este apariția paraliziei de nerv facial.

Diagnosticul se stabilește prin culturi pe medii speciale din secreția otică (pozitiv pentru bK) și biopsia țesutului de granulație, dar și prin evidențierea leziunilor primitive pulmonare sau ganglionare asociate.

Aticitele. Sunt otite medii supurate cronice propriu-zise, în care perforația timpanului este localizată la nivelul pars flaccida (epitimpan, Schrapnel). Perforația este mică, nedeclivă, epitimpanală, greu observabilă la examenul otoscopic; otoreea este redusă cantitativ; hipoacuzia este minimă, fiind păstrată mobilitatea lanțului osicular; cefaleea temporoparietală este inconstantă. Mica perforație ascunde în profunzime leziuni grave osteitice aticale. Pot apărea din senin complicații meningocerebrale grave. [1,2]. Datorită latenței sale, aticita este o formă clinică gravă și trebuie diagnosticată și tratată cât mai precoce.

Tratamentul este chirurgical, constând în evidări limitate (aticotomie) până la evidări timpanomastoidiene largi, în funcție de extensia leziunilor.

Colesteatomul urechii. Colesteatomul urechii, denumit și „tumora perlată" (Cruveillier), reprezintă o distopie epitelială într-un teritoriu mucos (skin in a wrong place).

În casa timpanului și/sau cavitățile mastoidiene apare o aglomerare de lamele alb-sidefate, stratificate (ca foile într-un bulb de ceapă), înconjurate de o membrană periferică numită matrice, ramolite central (în centru o substanță amorfă fără stratificare).

Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Există mai multe teorii cu privire la modalitatea de apariție a colesteatomului *(teoria incluziei embrionare, teoria metaplaziei epiteliale* și *teoria migrației epiteliale).*

Evoluția se face spre *liză enzimatică* și extensie în spațiile aeriene ale urechii medii și în celulele mastoidiene; matricea colesteatomului secretă colagenaze, ce duc la liză și eroziune osoasă. Prognosticul afecțiunii este sever, spre complicații (vezi complicațiile otitei și otomastoiditei cronice supurate), vindecarea spontană nu se produce niciodată.

Clinica otitei medii supurate cronice colesteatomatoase este tipică: otoree fetidă, veche, persistentă, cu lamele colesteatomatoase (alb-sidefii), perforație marginală a timpanului, nedeclivă, postero-superioară sau epitimpanală (aticală), evoluție latentă cu episoade de reîncălzire (cefalee, vertij, paralizie facială) și hipoacuzie de transmisie variabilă (mică, în cazul perforației aticale, severă, în celelalte cazuri, eventual asociată și cu o componentă neurosenzorială).

Diagnosticul se face pe baza simptomatologiei clinice și a examenului otoscopic (otomicroscopic);

Tratamentul este eminamente chirurgical – evidare timpanomastoidiană totală sau parțială, în funcție de extensia leziunilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Ataman T., Otologia. Edit. Tehnică, București, 2002, p. 396-399, 415-437.
2. Gheorghe D.C., Patologie inflamatorie otomastoidiană. În Otorinolaringologie pediatrică - note de curs. Edit. Medicală, București, 2005, p. 127-133.
3. Buruiană M., Ivanovici M., Mustățea N., Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All, 1998, p. 325-329, 336-352.
4. Ataman T., Tehnici chirurgicale otorinolaringologice. Edit. Sitech, Craiova, 2005, p. 63-85.
5. Parry D., Chronic Suppurative Otitis Media, varianta Medline, 2011 Oct 13.
6. Loy A.H.C., Tan A.L., Lu P.K.S., Microbiology of Chronic Suppurative Otitis Media in Singapore. Singapore Med J 2002;43(6):296-299.
7. The CIBA Foundation, Prevention of Hearing Impairment from Chronic Otitis Media, Report of a WHO/CIBA Foundation Workshop (form series: Strategies for Prevention of Deafness and Hearing Impairment), London UK. 1996 Nov 19-21.
8. Acuin J., Chronic Suppurative Otitis Media, Clinical Evidence. 2007 Jan;02:507.
9. Child and Adolescent Health and Development Prevention of Blindness and Deafness - Burden of Illness and Management Options. WHO Report, Geneva, Switzerland. 2004, p. 9-12.
10. Ataman T., Epure Veronica, Evidarea timpanomastoidiană reconstructivă. ORL.ro 2010;9(4):56-60.
11. Mafee M.F., Singleton E.L., Valvassori G.E., Espinosa G.A., Kumar A., Aimi K., Acute otomastoiditis and its complications: role of CT. Radiology 1985 May;155:391-397.

OTOMASTOIDITA ACUTĂ

Veronica Epure, Traian Ataman

Definiție. Otomastoidita acută reprezintă inflamația mucoasei sistemului celular mastoidian (osteita însoțită de exsudat purulent) apărută de obicei drept complicație după o otită medie acută (sau cronică reacutizată), la aproximativ 3 săptămâni de la debutul acesteia. [2,3]

Otomastoidita acută presupune existența leziunilor de necroză osoasă (distrucția septurilor intercelulare) și prezența unei colecții purulente într-un sistem celular închis (prin blocarea aditusului) [1,2,3], spre deosebire de simpla ***reacție mastoidiană,*** care presupune existența exsudatului mastoidian și a periostitei mastoidiene, fără leziuni osteitice, și care în măsură variabilă însoțește orice otită medie acută; reacția

mastoidiană poate fi considerată un stadiu incipient al otomastoiditei acute, stadiu în care terapia medicamentoasă este eficientă, nefiind necesară intervenția chirurgicală.

Etiologie. Cei mai frecvenți agenți patogeni incriminați sunt (ca și în cazul otitei medii acute): *Streptococcus pneumoniae* (serotip invaziv 19, 23 și 3), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (ultimii 2 agenți întâlniți mai frecvent în otomastoiditele cronice reacutizate). [1,2,3,5,6,7,11]. La sugari apar frecvent *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli.* [2]

Aceștia cauzează inițial o otită medie acută, cu extensie la mucoasa mastoidiană, obstrucție aditus prin edem de mucoasă, cu crearea unui spațiu închis mastoidian în care au loc suprainfecția exsudatului și apariția empiemului otomastoidian.

În general otomastoidita acută apare secundar otitei medii acute, la aproximativ 3 săptămâni de la debutul acesteia, dar poate apărea și primitiv (neprecedată de otită), prin însămânțare pe cale hematogenă (bacteriemie), în special la sugar, sau prin însămânțare directă posttraumatică.

Epidemiologie. În era antibioticelor s-a observat o scădere importantă a cazurilor de otomastoidită acută drept complicație a otitei acute, însă în ultimii ani se notează din nou o creștere a incidenței otomastoiditelor acute [4,5,6,8], datorită apariției speciilor bacteriene multirezistente la antibiotice și a curelor antibiotice per os incorecte și insuficiente ca durată, pentru tratarea otitei acute. [4]. Se pare că incidența complicațiilor otomastoiditei acute și a severității acestora a rămas aceeași de-a lungul timpului.

Otomastoidita acută este o boală a copilului mic, predominând afectarea sexului masculin. Incidența maximă a cazurilor de otomastoidită acută este la vârste sub 2 ani (între 1 și 2 ani), dar ele pot apărea la orice vârstă. [2,3,4,5,6]. La sugar și copilul cu vârsta până la 18 luni (47% dintre cazurile de otomastoidită acută), otomastoidita acută este bilaterală. [3]

În țările industrializate 0,002-0,004% dintre otitele medii acute se complică cu otomastoidită acută. [8,11]

Fiziopatologie. În dezvoltarea otomastoiditei acute se parcug mai multe etape [3,6,7,8,9]: edemul mucoasei cavotimpanice din cadrul otitei medii acute inițiale se extinde la aditus și antrul mastoidian (tapetat ca și urechea medie cu aceeași mucoasă de tip respirator) cu blocarea aditusului prin edem de mucoasă; crearea unui spațiu închis mastoidian, plin cu exsudat (mucoasă hipersecretantă) care se suprainfectează pe cale tubară; extensia infecției prin vena emisară mastoidiană spre periost, cu

formarea unui abces subperiostal mastoidian; demineralizarea septurilor osoase intercelulare (osteita rarefiantă) și osteonecroză (sechestre osoase); crearea unor cavități intramastoidiene largi, pline cu puroi (empiem al osului temporal), prin activarea osteoclastelor.

Dacă progresia empiemului temporal nu este oprită și nu se asigură drenajul chirurgical, acesta poate drena spontan în mai multe direcții, producând complicații: extensie posterioară – tromboză de sinus sigmoid sau osteomielită occipitală; extensie superioară, intracraniană – abces extradural, abces subdural, abces cerebelos, meningită otogenă; extensie anterioară (spre rădăcina zigomatică) – otomastoidită cu exteriorizare zigomatică; extensie laterală, subcutanată – otomastoidită cu exteriorizare retroauriculară (abces subperiostal), este cel mai frecvent tip de exteriorizare; extensie inferioară – otomastoidită cervicală Bezold (celulită și abces pe teaca mușchiului sternocleidomastoidian) sau otomastoidită jugulodigastrică Mouret (fuzare pe teaca mușchiului digastric); extensie medială – spre apexul petros (petrozită) sau labirint (labirintită seroasă sau supurată); extensie spre canalul facial intratemporal – paralizie facială.

Clinică. Clinic se suspicionează apariția otomastoiditei acute atunci când într-o otită medie acută simptomatologia fie nu dispare sub tratament, fie apare inițial o ameliorare, apoi o agravare a semnelor.

Persistența otoreei și a febrei peste 3 săptămâni, în ciuda tratamentului antibiotic pentru otita medie acută reprezintă semnul cel mai sigur de implicare a apofizei mastoide în cursul unei otite acute. [3,8]

Durerea este persistentă (chiar și după timpanotomie), localizată retroauricular cu iradiere spre vertex sau occipitală (hemicranie). La sugari se constată semnele generale de infecție: apetit scăzut, agitație psihomotorie predominant nocturnă, diaree, febră 38-39°C, alterarea stării generale. La aceștia apar de regulă forme bilaterale de otomastoidită acută.

Otoreea de la debutul otitei medii acute reapare sau crește cantitativ. În formele cu exteriorizare cervicală apare și torticolis.

Se observă ștergerea șanțului retroauricular, cu decolarea pavilionului auricular spre înainte și în afară, tegumentele retroauriculare sunt congestive și împăstate. Apare durere la palparea punctelor mastoidiene (punctul antral la copil; punctul emisarei posterioare la adulți semnifică tromboza de sinus sigmoid). [8,9]. La adulți și copii mari se constată hipoacuzie tip transmisie (proba Weber lateralizată la urechea bolnavă, Rinné negativ și Schwabach prelungit).

Examenul otoscopic arată: timpan modificat, îngroșat, congestiv, fără repere, bombat postero-superior (este patognomonică „căderea peretelui postero-superior al conductului auditiv extern", cu micșorarea diametrului conductului); se vizualizează o perforație timpanică mică,

nedeclivă, prin care se scurg secreții purulente pulsatile, ce se refac imediat după aspirație (semn de rezervor mastoidian). [3]

De obicei, semnele de otomastoidită acută apar pe fondul unei otite medii acute, drept complicație a acesteia (caracteristic la 3 săptămâni de la debutul otitei medii acute), dar există și cazuri în care evoluția spre otomastoidită este supraacută, în 48 de ore de la debutul semnelor otice.

O formă particulară este ***otomastoidita latentă a sugarului.*** În contrast cu forma manifestă, care are simptomatologie zgomotoasă (otoree, febră, convulsii, tumefacție retropavilionară, vărsături), în forma latentă simptomatologia locală este minimă (timpanul normal sau aspect de otită seroasă, cartonat, îngroșat), iar manifestările generale nespecifice predomină (stare generală mediocră, puseuri febrile 38-39°C intermitente, fără o altă cauză, oprirea creșterii în greutate, diaree, vărsături, anorexie). Otoreea poate lipsi, iar atunci când apare este discretă. Este otomastoidita tratată de la început cu multiple cure antibiotice, ce maschează semnele clinice, lăsând să progreseze mai departe leziunile osteitice. [2]

CT otomastoidiană arată leziunile de liză osoasă și colecția purulentă antromastoidiană.

În principiu, orice sugar cu semne de otită medie acută, care, cu tot tratamentul bine condus, are, după o perioadă de timp, o curbă ponderală staționară și timpane ce nu sunt strict normale la examenul otoscopic (pot fi doar infiltrate), trebuie suspicionat de otomastoidită (acută sau cronică acutizată) și cercetat în acest sens prin examen CT. [1,2]. La sugarul alimentat corect, curba ponderală este mai importantă decât curba termică.

Diagnostic. Se bazează pe semnele clinice descrise mai sus, dar și pe modificările imagistice (examen CT otomastoidian comparativ bilateral în secțiuni coronale și axiale) – trebuie evidențiate leziunile de necroză osoasă și colecția purulentă intramastoidiană. [10]. În cazul suspicionării unor complicații, se preferă RMN.

CT otomastoidiană reprezintă standardul de aur în diagnosticul otomastoiditelor (acute sau cronice). [10]. Radiografia de mastoidă în incidența Schuller are specificitate mică. Semnele radiologice caracteristice în otomastoidita acută sunt: în faze incipiente transparența radiologică mai mare (ștergerea contururilor osoase prin demineralizarea și necroza septurilor interosoase), apoi liza osoasă cu discontinuitatea seturilor intercelulare și formarea de geode (resturi de septuri intercelulare ce par a pluti în zonele de osteoliză – sechestre osoase), opacifierea celulelor mastoidiene și a urechii medii prin edem de mucoasă și colecție lichidiană (voalare difuză otomastoidiană), osteoliza vârfului mastoidei în formele cu exteriorizare cervicală, ștergerea conturului tegmenului sau a cortexului mastoidian.

Există întotdeauna un decalaj temporal între evoluția clinică și modificările radiologice (acestea apar mai târziu, când demineralizarea osoasă ajunge la cel puțin 30%).

Explorările de laborator arată semne de inflamație acută bacteriană: leucocitoză cu neutrofilie, PCR și fibrinogen crescute; VSH crescut. Examenul microbiologic al secreției otice arată germenii cauzali.

Diagnostic diferențial. Se face cu: otita externă difuză sau furunculoasă cu celulită retroauriculară (decolarea pavilionului se face către anterior în otita externă; timpan normal, modificări ale tegumentelor conductului); adenita retroauriculară supurată (se însoțește de accentuarea șanțului retroauricular), parotidita supurată fistulizată în conduct; otita medie acută, mai ales formele fluxionare ale copilului (timpan modificat, celulită retropavilionară, stare generală bună, fără modificări radiologice în mastoidă); granulomatoza Wegener, histiocitoza, sarcoidoza, meningismul sau cefaleea dată de spondiloza cervicală (în formele cu exteriorizare posterioară).

Complicații, evoluție, prognostic.

- Formele exteriorizate de otomastoidită reprezintă complicații ale bolii:
  - exteriorizare retroauriculară (abces subperiostal) – este cea mai obișnuită formă. Apare la orice vârstă, antrul mastoidian fiind prezent încă de la nou-născut. Se realizează prin perforarea corticalei externe mastoidiene; șanțul retroauricular este șters, tegumentele retroauriculare sunt împăstate, pavilionul este împins anterior și caudal;
  - exteriorizare temporozigomatică superficială sau profundă – abcesul fuzează cranial de pavilion, care este împins caudal. De obicei apare la adulți sau copii mari, cu mastoide bine pneumatizate;
  - exteriorizare cervicală – otomastoidita Bezold (abces în teaca mușchiului sternocleidomastoidian) sau pseudo-Bezold (inflamația edematoasă, miozitică a sternocleidomastoidianului);
  - exteriorizare jugulodigastrică Mouret – abcesul fuzează laterofaringian, în teaca porțiunii laterale a digastricului, până la gaura ruptă posterioară (paralizia IX, X, XI cu tulburări de motilitate velară și faringiană); apar torticolis și eventual semne meningeale;
  - exteriorizare occipitală (abces Citelli) – presupune o bună pneumatizare mastoidiană retrosinusală; apare edem retropavilionar până în interstițiul mușchilor nucali. Se poate însoți de tromboză de sinus sigmoid.

- Petrozitele – reprezintă osteita apexului stâncii temporalului, în cazul mastoidelor bine pneumatizate; se însoțesc de cefalee profundă, subfebrilitate persistentă, otoree moderată cantitativ (ce poate persista după mastoidectomie), sindrom Gradenigo (paralizie V – nevralgie trigeminală, și VI – strabism convergent cu diplopie, otoree).
- Paralizia de nerv facial intratemporal – apare paralizie facială de tip periferic prin leziuni de osteită a canalului Fallope. Intraoperator se pot descoperi porțiuni de nerv dehiscent prin leziuni severe de osteită a canalului sau osos.
- Labirintita acută seroasă sau supurată – virarea Weber-ului cu apariția unei hipoacuzii neurosenzoriale profunde și ireversibile, reacutizarea otoreei, vertij de tip periferic. Labirintita acută seroasă se produce prin iritarea labirintului prin toxinele microbiene, necesită doar tratamentul otomastoiditei de bază (chirurgical și antibiotic) și tratament antivertiginos. Labirintita acută supurată presupune leziuni distructive labirintice și se însoțește de semne de meningism, precum și hipoacuzie neurosenzorială profundă; pe lângă tratamentul otomastoiditei de bază presupune și labirintectomie. [3]
- Tromboflebita de sinus lateral – apare durere la palparea punctului de emergență a emisarei posterioare (marginea posterioară a mastoidei); pot apărea semne de septicemie (febră, frison, cefalee, hemocultură pozitivă) și de hipertensiune intracraniană (grețuri, vărsături în jet, bradicardie, bombarea fontanelelor la sugar); tumefacția dureroasă și edematoasă și congestia tegumentelor retroauriculare cu extensie spre vârful mastoidei și spațiul retroangulomandibular; câteodată este asimptomatică, este doar o descoperire intraoperatorie!
- Osteomielita scuamei temporale.
- Complicațiile intracraniene – abces extradural, abces subdural, abces cerebelos, meningită otogenă (însoțite de sindroamele Bergmann – de HTIC, supurație și localizare).
- Septicemia otopatică Korner.

Prognostic. Este favorabil în general, pacienții cu otomastoidită acută se vindecă fără sechele, complet, cu excepția cazurilor complicate cu paralizie de facial, labirintită și complicații intracerebrale, care pot să nu se soldeze cu restitutio ad integrum (în special labirintita supurată duce la distrucția definitivă a labirintului și necesită mastoidectomie și labirintectomie). De cele mai multe ori, hipoacuzia de transmisie se rezolvă și ea în totalitate. [3,11]

Tratament. Toate formele de otomastoidită acută, și cele exteriorizate, necesită intervenție chirurgicală de urgență – antrocelulotomie ce variază de la simplă până la maximă, cu lărgirea aditusului. [3,8,9,11,12]. În lipsa simptomatologiei supraacute se poate amâna intervenția pentru

12-24 de ore, timp în care se instituie antibioterapia masivă intravenoasă și se practică miringotomie largă drenatorie (unii autori recomandă miringostomie cu inserția de tub aerator transtimpanal).

În formele incipiente (de tip reacție mastoidiană, fără leziuni osteitice prezente) este suficientă antibioterapia intravenoasă timp de 14 zile și miringotomia largă sau miringostomia cu inserție de tub aerator transtimpanal. [3,8,9]. Din momentul producerii leziunilor de liză osoasă este obligatorie intervenția chirurgicală drenatorie.

La sugar, în formele bilaterale (majoritatea), se practică antrocelulotomie bilaterală cu lărgirea aditusului în același timp operator. La sugar și copil este obligatorie rezolvarea (de obicei în cursul aceleiași internări) a focarului nazofaringian prin adenoidectomie. [2]

Antromastoidectomia reprezintă intervenția chirurgicală prin care se deschid antrul și grupele celulare mastoidiene în scop de drenaj și pentru a evita complicațiile.

Complicațiile antromastoidectomiei sunt: lezarea intraoperatorie a nervului facial, dislocarea nicovalei la manevrele de chiuretare a aditusului, penetrare în fosa craniană mijlocie sau posterioară, ruptura sinusului sigmoid (necesită tamponament strâns 2-3 zile), lezarea labirintului, supurația plăgii.

Terapia antibiotică administrată intravenos de la început, în lipsa examenului bacteriologic al secreției otice, trebuie să aibă o bună acoperire și o bună penetranță hematoencefalică – de regulă se administrează combinații ceftriaxonă + vancomicină sau ceftriaxonă + gentamicină + metronidazol, sau meronem. [9,11]

Profilaxie. Profilaxia otomastoiditelor acute presupune diagnosticul precoce și tratamentul corect al tuturor formelor de otită medie acută, înlăturarea cauzelor de obstrucție nazală cronică la copiii cu otite recurente (adenoidectomie). Vaccinarea antipneumococică și anti-Haemophilus este eficientă în combaterea formelor agresive de otită medie acută la sugar, scade incidența otitei medii acute la copiii imunocompetenți și scade necesarul de antibioterapie și miringotomii la aceștia.

BIBLIOGRAFIE

1. Gheorghe D.C., Curs de otorinolaringologie pediatrică. Edit. Medicală, București, 2005, p. 133-137.
2. Buruiană M., Ivanovici M., Mustățea N., Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All, București, 1998, p. 352-362.
3. Ataman T., Otologie. Edit. Tehnică, București, 2002, p. 437-445.
4. Sharland M., Kendall H., Yeates D., Randall A., Hughes G., Glasziou P., Mant D., Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abcess, mastoiditis and rheumatic fever in children: time trend analysis. BMJ 2005;331(7512):328-329.

5. Nussinovitch M., Yoeli R., Elishkrevitz K., Varsano I., Acute mastoiditis in children: epidemiologic, clinical, microbiologic and therapeutic aspects over the past years. Clin Pediatr (Phila) 2004;43(3):261-267.
6. Spratley J., Silveira H., Alvarez I., Pais-Clemente M., Acute mastoiditis in children: review of current status. Int J Pediatr Ottorhinolaryngol 2002;56(1):33-40.
7. Popescu C., Ioniță E., Mogoantă A.C., Simion, Clinical and histopathological aspects in otomastoiditis. Rom J Morphol Embriol 2009;50(3):453-60.
8. Devan P.P., Mastoiditis. varianta Medscape, 2011 Oct 5.
9. Itzhak B., Pediatric Mastoiditis. varianta Medscape, 2010 Feb 24.
10. Mafee M.F., Singleton E.L., Valvassori G.E., Espinosa G.A., Kumar A., Aimi K., Acute otomastoiditis and its complications: role of CT. Radiology 1985 May;155:391-397.
11. Tarantino V., D'Agostino R., Taborelli G., Melagrana A., Porcu A., Stura M., Acute mastoiditis: a 10 year retrospective study. Int J Ped Otorhionlaryngol 2002;66:143-148.
12. Ataman T., Tehnici chirurgicale otorinolaringologice. Edit. Sitech, Craiova, 2005, p. 65-85.

OTOMASTOIDITA CRONICĂ

Veronica Epure, Traian Ataman

Definiție. Reprezintă procesul supurativ bacterian ce afectează sistemul celular antromastoidian și cavitatea cavotimpanică, cu o durată ce depășește 3 luni [1,3,4]; presupune leziuni de mucoasă (granulom, polipi) și leziuni osteitice (osteonecroză septică de septuri intercelulare și lanț osicular), colesteatom.

Procesul inflamator cronic otomastoidian poate fi rezultatul cronicizării unei otite sau otomastoidite acute sau poate apărea pe teren anterior indemn ori sechelar postotitic.

În funcție de localizarea leziunilor, pot apărea mai multe variante clinice [1]: otosalpingita supurată cronică (sau otoreea tubară, otita medie cronică simplă); cavotimpanita (otita medie supurată cronică propriu-zisă); mastoidita; sau asocieri de leziuni – otomastoidita, otosalpingocavotimpanita, otosalpingocavotimpanomastoidita. Otita medie (supurată) cronică poate fi considerată o formă particulară de otomastoidită cronică, în care leziunile patologice sunt localizate predominant la urechea medie.

Etiologie. Este polibacteriană: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli,* anaerobi. [6,7,8]

Epidemiologie. Există unele condiții favorizante pentru otomastoidita cronică: nivelul socio-economic scăzut (sărăcia, aglomerările umane),

terenul alergic, hipovitaminoza, malnutriția, afecțiuni cronice imunodeprimante (TBC, lues). [1,4,8]. Întrucât otita medie acută precedă otomastoidita cronică, pot fi luați în discuție și factorii de risc citați la otitele medii acute: factorii de obstrucție tubară, lipsa alăptării, folosirea îndelungată a biberonului etc.

Patogenie (fiziopatologie). Vezi otomastoidita acută.

Anatomie patologică. Se descriu leziuni la nivelul mucoasei, oaselor și prezența colesteatomului. Leziunile mucoasei sunt reprezentate de congestie, edem, infiltrat inflamator, granulom (acesta se inseră întotdeauna pe os osteitic).

Leziunile osoase se prezintă sub formă de osteită, osteonecroză de lanț osicular și septuri intercelulare, geodă (apărută prin eroziune osoasă într-un focar), sechestre osoase. Sunt leziuni ireversibile, ce necesită intervenție chirurgicală.

Colesteatomul (tumora perlată a urechii) reprezintă o distopie epitelială în teritoriul mucos cavotimpanic și/sau mastoidian („skin in a wrong place"). Se caracterizează prin prezența în urechea medie și/sau mastoidă a unor mase albicioase amorfe, compusă dintr-o aglomerare de lamele sidefate (ca foile unui bulb de ceapă) și granule de colesterol, înconjurate de o membrană externă (matrice), ramolită central. Formațiunea are o evoluție extensivă, este puternic histolitică prin secreția unor colagenaze. [1,8]. La copil otomastoidita colesteatomatoasă are o evoluție mai rapidă, datorită unei pneumatizări mai bune mastoidiene și a consistenței scăzute a osului la această vârstă.

Există mai multe forme histoclinice de otomastoidită cronică [1]: *forma eroziv-geodică* – cu formarea de geode în sistemul celular mastoidian, prin liza osoasă; *forma polipoasă* sau *pseudotumorală* (Ataman, 1993) – în care apare un proces granulomatos hiperplastic excesiv; *forma colesteatomatoasă; forma polipoasă* și *colesteatomatoasă; forma osteocondensantă* (otomastoidita cronică osifiantă) – este o formă extremă de reacție hiperergică, hiperostozantă radiologic, dispare complet celularitatea mastoidei și persistă doar un antru mic, punctiform; *otomastoidita frustă* – apare în situația în care există un sept vestigial Korner ce separă procesul inflamator mastoidian de antrul propriu-zis și de cavotimpan, neexistând modificări ale timpanului, perforație, otoree sau hipoacuzie.

Clinică. Simptomatologia este șterasă. Se manifestă prin otoree purulentă, fetidă sau piosanguinolentă, cu o durată de peste 2-3 luni [1,4,7,8], hipoacuzie de tip transmisie (proba Weber lateralizată la urechea bolnavă; Rinné negativ și Schwabach prelungit) sau mixtă (hipoacu-

zia este minimă dacă perforația timpanală este aticală, caz în care nu este afectată integritatea lanțului osicular), acufene de tonalitate gravă.

Evoluția este indoloră, ștearsă, dar pe acest fond clinic pot apărea reîncălziri, reacutizări, însoțite de simptomatologie zgomotoasă.

La examenul otoscopic se constată prezența unei perforații marginale, localizată nedecliv (în membrana Schrapnell sau postero-superior), cu erodarea mai mult sau mai puțin importantă a zidului atical; prin perforație se scurg secreții purulente (eventual și lamele de colesteatom), ce se refac rapid după aspirare (semnul de rezervor mastoidian). În otomastoiditele colesteatomatoase este tipică mica perforație aticală (epitimpanală), însoțită de o minimă pierdere de auz, dar care ascunde în profunzime leziuni severe de aticită; se poate explora cavotimpanul cu stiletul butonat (sub control otomicroscopic) – acesta, introdus prin perforație, pătrunde într-o masă moale „ca într-o castană coaptă" (colesteatomul).

În cazurile cu fistulă perilimfatică prezentă (de obicei prin erodarea labirintului de către colesteatom), proba fistulei este pozitivă (apariția nistagmusului de partea lezată la introducerea aerului cu presiune în conduct cu speculul Siegle).

Diagnostic. Se stabilește clinic (sindrom supurativ otic de durată, prezența perforației timpanice marginale aticale, semnul de rezervor mastoidian) și pe baza imagisticii (radiografie de mastoidă comparativă bilaterală în incidența Schuller, Chaussé III pentru cavotimpan, Stenvers pentru stânca temporalului, CT – de elecție) ce evidențiază leziunile de osteoliză (ștergerea contururilor osoase, discontinuitatea septurilor intercelulare, geode și sechestre osoase – resturi de septuri intercelulare ce par a pluti în zonele de osteoliză), osteoliza vârfului mastoidei în formele cu exteriorizare cervicală, ștergerea conturului tegmenului sau a cortexului mastoidian, osteocondensare în formele hiperostozante și eventual prezența colesteatomului.

Colesteatomul otomastoidian prezintă modificări imagistice specifice. [1]. Pe fondul unei mastoide scleroeburnate apare o zonă de transparență (liză) osoasă cu margini nete, lărgirea cavităților pe care colesteatomul le ocupă (dilatația antru, aditus), fragmentarea imaginii lanțului osicular sau a zidului atical și eroziunea canalului semicircular lateral.

Examenul CT otomastoidian reprezintă standardul de aur în diagnosticul otomastoiditelor (acute sau cronice) [5], radiografia de mastoidă în incidența Schuller are specificitate mică.

Există întotdeauna un decalaj temporal între evoluția clinică și modificările radiologice (acestea apar mai târziu, când demineralizarea osoasă ajunge la cel puțin 30%).

Analizele de sânge nu prezintă modificări de tip sindrom inflamator cronic.

Examenul bacteriologic al secreției otice arată flora polimicrobiană (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, anaerobi).

Diagnostic diferențial. Se face în primul rând cu otita medie cronică supurată, prin imagistică și probă terapeutică (lipsa de răspuns a otomastoiditei cronice la tentativele de tratament local); cu otomastoidita sau otita medie supurată cronică tuberculoasă (IDR la PPD, prezența bacilului Koch în otoree, prezența unor focare pulmonare, tabloul sanguin de sindrom inflamator cronic, aspect otoscopic tipic – perforații timpanice multiple, mucoasă cavotimpanică palidă, fongozități și otoree purulentă în urechea medie); proba terapeutică (rezolvarea promptă a semnelor otice la tratamentul cu tuberculostatice); otita medie supurată cronică luetică (RBW, VDRL); cancerul de ureche medie (seamănă cu formele pseudotumorale de otomastoidită cronică, în care există o masă polipoasă hipertrofică în cavotimpan, biopsia cu examen histopatologic stabilește diagnosticul); tumorile benigne de ureche medie (osteomul sau osteoclastomul otomastoidian, ceruminomul); granulomatoza Wegener cu manifestări otomastoidiene (biopsie, consult interdisciplinar pentru alte afectări în cadrul bolii); tezaurismozele copilului (sarcoidoza, granulomul eozinofil) se pot însoți de manifestări otomastoidiene.

Complicații, evoluție, prognostic. Evoluția afecțiunii este șterșă, dar pe acest fond pot apărea reîncălziri (acutizări). Otomastoidita cronică reprezintă cea mai frecventă cauză de complicații supurative endocraniene. [3]

Tipurile de exteriorizări menționate la otomastoidita acută reprezintă complicații ale bolii. Pot apărea totodată și oricare dintre celelalte complicații menționate la otitele medii acute și otomastoidita acută: paralizia de nerv facial, labirintita acută seroasă sau supurată, dar mai ales cronică (fistula perilimfatică prin eroziunea dată de colesteatom), petrozita, tromboflebita de sinus sigmoid, abcesul extradural/subdural/cerebral/cerebelos, meningita otogenă.

Evoluția în lipsa tratamentului chirurgical este întotdeauna gravă, spre complicații. Cu tratament chirurgical corect și prompt aplicat, prognosticul vital este bun, cel funcțional fiind mai slab decât în formele acute de otomastoidită, căci tehnicile de evidare timpanomastoidiană practicate duc de obicei la îndepărtarea totală sau parțială a lanțului osicular (care prezintă leziuni osteitice), având drept consecință o scădere postoperatorie a auzului. După asanarea supurației, într-un timp secundar, se pot practica însă intervenții cu viză reconstructivă, de refacere a

continuității lanțului osicular (diverse tipuri de timpanoplastii) și restabilire a auzului, sau se poate recomanda protezare auditivă.

Formele colesteatomatoase au un prognostic mai sever, cu risc mai crescut de complicații, ce apar oricând în cursul unei evoluții lente, paucisimptomatice, „ca un fulger pe cer senin": fistulă labirintică, paralizie facială și celelalte complicații enumerate mai sus. Aticitele (de obicei colesteatomatoase) sunt formele ce predispun cel mai frecvent la complicații endocraniene.

Otomastoidita latentă (mascată) este o formă particulară, subacută, caracteristică sugarului. [1,3,4]. Este otomastoidita tratată de la început cu multiple cure antibiotice, ce maschează semnele clinice, lăsând să progreseze mai departe leziunile osteitice.

Simptomatologia locală este minimă (timpanul normal sau aspect de otită seroasă, cartonat, îngroșat) iar manifestările generale nespecifice predomină (stare generală mediocră, pusee febrile 38-39°C intermitente, fără o altă cauză, oprirea creșterii în greutate, diaree, vărsături, anorexie). Otoreea poate lipsi, iar atunci când apare este discretă. Tratamentul este chirurgical, ca la otomastoidita acută (antocelulotomie de obicei bilaterală).

Tratament. Este eminamente chirurgical. Există diferite tehnici chirurgicale de evidare timpanomastoidiană în tehnică deschisă sau închisă, pe cale endaurală sau retroauriculară, în funcție de topografia leziunilor (leziuni strict mastoidiene sau cavotimpanomastoidiene), de prezența complicațiilor (acestea impun tehnici de evidare timpanomastoidiană totală, în tehnică deschisă), de particularitățile anatomice ale pacientului (cazurile cu mastoide mici scleroeburnate, cu sinus lateral proccident și proccidenta durală au indicație de abord endaural).

Tratamentul chirurgical (evidarea timpanomastoidiană) are ca scop asanarea în totalitate a leziunilor patologice și asigurarea unui drenaj eficient a cavității mastoidiene prin conductul auditiv extern, cu posibilitatea urmăririi și toaletării ulterioare a cavităților de evidare în tehnicile deschise. [4]

Evidarea timpanomastoidiană reprezintă intervenția prin care se realizează o cavitate unică, cavotimpanoaticomastoidiană, care drenează larg prin conductul auditiv extern, în scopul asanării tuturor leziunilor patologice din urechea medie și mastoidă. [2]

Cel mai des practicată intervenție este evidarea timpanomastoidiană totală în manieră anterogradă Schwartze [1,4], care se practică în otomastoidita cronică colesteatomatoasă sau polipoasă cu leziuni extinse mastoidiene și cavotimpanice, dar și în orice altă situație în care este prezentă o complicație dintre cele enumerate mai sus.

Există și tehnici de evidare timpanomastoidiană reconstructivă, ce reprezintă asocierea în același timp operator sau la distanță de câteva

luni a evidării cu reconstrucția sistemului miringoosicular și a zidului atical prin diverse tehnici de timpanoplastie (tip Wullstein 1-5); spre deosebire de tehnicile de mastoidectomie clasică, aceste intervenții stadializate au avantajul restabilirii funcției auditive. [9]

Etapa reconstructivă se va practica numai la distanță de intervenția în scop asanator, în otomastoiditele cronice colesteatomatoase, când medicul are certitudinea eradicării complete și durabile a infecției. [9]. În cazurile cu leziuni colesteatomatoase bilaterale, se va opera inițial urechea cu leziunile cele mai grave; dacă leziunile la cele două urechi sunt asemănătoare, se va opera întâi urechea cu prognostic chirurgical mai bun, iar controlateral după un an. [1]

Tratamentul medical este adjuvant, cuprinzând: instilații auriculare cu antibiotice (Ciprofloxacin) și combinații aminoglicozid – cortizonic topic (Tobradex, Maxitol, Garasone, Ophtamesone-N), toaleta aspirativă repetată; perioperator se folosesc antibiotice pe cale generală: cefalosporine anti-piocianic, chinolone, combinații tip Oxacilină + aminoglicozid + Metronidazol, toate administrate injectabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Ataman T., Otologie. Edit. Tehnică, București, 2002, p. 446-502.
2. Ataman T., Tehnici chirurgicale otorinolaringologice. Edit. Sitech, Craiova, 2005, p. 52-101.
3. Gheorghe D.C., Otorinolaringologie peditrică. Edit. Tehnică, București, 2005, p. 137-146.
4. Buruiană M., Ivanovici M., Mustăţea N., Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All, București, 1998, p. 362-377.
5. Mafee M.F., Singleton E.L., Valvassori G.E., Espinosa G.A., Kumar A., Aimi K., Acute otomastoiditis and its complications: role of CT. Radiology 1985 May;155:391-397.
6. Acuin J., Chronic suppurative otitis media, Clinical Evidence. 2007;02:507.
7. Loy A.H.C., Tan A.L., Lu P.K.S., Microbiology of Chronic Suppurative Otitis Media in Singapore. Singapore Med J 2002;43(6):296-299.
8. Devan P.P., Mastoiditis, varianta Medscape, 2011 Oct 5.
9. Ataman T., Epure Veronica, Evidarea timpanomastoidiană reconstructivă. ORL.ro 2010;9 (4):56-60.

RINOSINUZITELE ACUTE

Viorel Zainea, Răzvan Hainăroșie, Cătălina Pietroșanu, Andreea Rusescu

Definiție. Rinosinuzitele acute sunt inflamații ale sinusurilor paranazale care durează mai puțin de 4 săptămâni. Acestea pot reprezenta în *formele acutizate* exacerbări ale unor sinuzite cronice.

Clasificare:

După criteriul *etiologic:*

- Rinosinuzite acute virale.
- Rinosinuzite acute alergice.
- Rinosinuzite acute bacteriene.
- Rinosinuzite acute fungice.
- Rinosinuzite acute de origine traumatică prin acțiune directă sau indirectă.
- Rinosinuzite de stază, tumorale.
- Sinuzite metabolice (la pacienții uremici, prin tulburări ale metabolismului hidric).
- Sinuzita odontogenă (sinuzită care apare prin infectarea directă a sinusului maxilar prin suferința supurativă a premolarului 2, molarului 1 și 2, suferință complicată cu un abces apical dentar).
- Se mai descriu sinuzite prin însămânțări hematogene (rare, apar la copii) și sinus vacuum sau sinuzită fără sinuzită (obstrucția ostiumului sinuzal cu resorbția aerului din sinus; aspectul radiologic al sinusului este normal).
- Pneumosinus dilatans (anomalie de pneumatizare unilaterală a sinusului, de obicei frontal, aspect radiologic: sinus cu pereți dilatați și subțiri).

În funcție de factorul *durata simptomelor:*

- Rinosinuzite acute: până la 4 săptămâni.
- Rinosinuzite subacute: 4-12 săptămâni.
- Rinosinuzite cronice: peste 12 săptămâni.
- Rinosinuzite recurent acute: mai mult de 4 episoade pe an.
- Exacerbări acute ale rinosinuzitelor cronice (agravări bruște ale unei rinosinuzite cunoscute cronice).

Din punct de vedere fiziopatogenic, elementul cardinal în producerea, interpretarea clinică și consecințele logice în conduita terapeutică medico-chirurgicală îl reprezintă obstrucția orificiilor (ostiumurilor) de drenaj al sinusurilor incriminate clinic și/sau radiologic. Ca atare, obiectivul principal al tratamentului îl reprezintă obținerea drenajului sinusal prin mijloace medicale și/sau chirurgicale!

Cei mai importanți *trigger-i potențiali* pentru o rinosinuzită bacteriană sunt infecția virală și alergia rinosinusală.

Factorii fiziopatogenici sunt reprezentați de disfuncția mucociliară, deviația de sept nazal, polipoza nazală, imunodeficiența și hipersensibilitatea la fungi.

Din punct de vedere practic, *epidemiologic* și al dificultăților de tratament precum și *al riscului complicațiilor severe,* sunt de interes pentru medicul infecționist 2 tipuri de sinuzite:

- Rinosinuzita acută bacteriană.
- Rinosinuzita fungică.

RINOSINUZITA ACUTĂ BACTERIANĂ

Diagnostic. Diagnosticul de rinosinuzită acută bacteriană poate fi formulat la adulți sau la copii cu o infecție de căi respiratorii superioare, care nu se ameliorează net în 10 zile sau care se agravează după 5-7 zile și este acompaniată de câteva sau de toate simptomele de mai jos:

- *D* – durere spontană sau la presiune (în așa-numitele puncte sinusale: frontale, etmoidale, maxilare);
- *O* – obstrucție nazală;
- *R* – rinoree mucoasă sau mucopurulentă;
- Edem și congestie a mucoasei nazale, cu evidențierea la examinarea *endoscopică* nazală a unui *treneu purulent* în meatul mijlociu și/sau superior.

Celor de mai sus li se pot asocia: febră, tuse, oboseală, durere dentară (în cazul sinuzitelor odontogene).

Din punct de vedere *clinico-anatomo-topografic* sunt descrise următoarele tipuri de sinuzită: maxilară, etmoidală, frontală, sfenoidală.

Explorare paraclinică. Include probe care pot fi rezumate în formula:

*B*iologice (hemoleucogramă, VSH, fibrinogen, proteină C reactivă +/- hemocultură).

*R*adiologice (imagistică în incidențe plane sau tomografie computerizată sinusală).

*E*ndoscopie ORL (fibroscopie, endoscopie rigidă cu tije optice 0°, 30°, 45°).

*B*iopsie de mucoasă (mai ales în sinuzitele cronice acutizate).

*S*ecreții (bacteriologice și fungice, cultură și antibiogramă/antifungigramă).

*T*este și consultații complementare.

Secreția nazală din rinosinuzitele acute are următorul *profil bacteriologic:* Streptococcus pneumoniae 20-40%, Haemophilus influenzae 20-35, Moraxella catarrhalis 2-10%, Staphylococcus aureus 0-9%, anaerobi 0-9%, alte specii de streptococ 3-9%.

Secreția nazală din rinosinuzitele cronice acutizate are ca *profil bacteriologic* aceleași microorganisme ca în cele acute, dar *predomină:* stafilococul auriu, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, alte specii de stafilococ și uneori germenii anaerobi.

Trebuie subliniată prezența predominantă a speciilor de *stafilococ* și a *germenilor* Gram negativi și creșterea *rezistenței* la antibioticele cu profil antibacterian specific sinusal: Sreptococcus pneumoniae penicilino-rezistent până la 40%, Haemophilus influenzae producător de betalactamază până la 40% și micrococul cataral producător de betalactamază rezistent până la 92%.

Complicații. Complicațiile potențiale ale sinuzitelor sunt [Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3]:

- extensia unei suferințe monosinusale la celelalte sinusuri ale feței;
- extensia la orbită (celulită orbitară, abces orbitar, disfuncție vizuală în grade diferite);
- celulită facială;
- osteomielită;
- complicații intracraniene (meningită, abces epidural sau subdural, abces intracerebral – rată de mortalitate 20-30%);
- tromboflebită de sinus cavernos;
- formare de mucocele intrasinusale;
- cronicizare.

Fig. 1. Sinuzită acută etmoidală complicată cu abces orbitar stâng.

Fig. 2. Sinuzită acută etmoidală complicată cu abces orbitar stâng, decompresie orbitară pe cale combinată (endoscopic și extern).

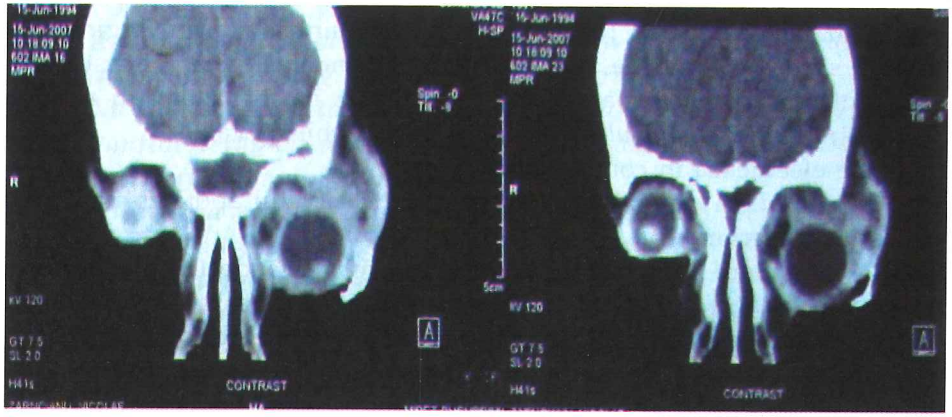

Fig. 3. Aspect imagistic, abces orbitar stâng.

Tratament. *Principii de tratament* în rinosinuzitele acute bacteriene:

• ***Antibioterapia sistemică:***

- Se va conduce administrarea de antibiotic în funcție de criterii de *probabilitate, în primele 2-3 zile* (urmând ca, în funcție de profilul bacteriologic dovedit, asociat cu antibiograma, să se adapteze tratamentul).

- Se va lua în calcul *rezistența specifică* la antibiotic și se va avea în vedere întotdeauna o soluție sau două de rezervă antibiotică.

Ordinea de opțiune a antibioterapiei după profilul statistic și bacteriologic asociat este:

o Amoxicilină/clavulanat;
o Cefuroxim, Cefpodoxil;
o macrolide;
o chinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin).

Durata minimă de tratament este de 10-14 zile.

Rezistența la antibioterapie se va urmări după criterii:

- *clinice* (durere, obstrucție nazală, caracterele rinoreei: purulentă/mucopurulentă/mucoasă/seroasă, curba febrilă);
- apariția de *complicații;*
- rezultatul *evaluărilor complementare* (examen oftalmologic, consult neurologic, hemocultură și eventuale reevaluări *imagistice* în dinamică, după aplicare de procedee de drenaj sinusal asociate antibioterapiei și medicației adjuvante);
- *bacteriologice* (examene repetate din culturi de secreție nazală cu antibiogramă);
- *imagistic* (N.B.: imaginea radiologică poate să persiste modificată chiar după 2 săptămâni de tratament eficient din cauza edemului mucos rezidual, chiar în condițiile unui drenaj ostial efectuat corect și eficient);
- rezultatul *probelor biologice,* al markerilor de fază acută: hemoleucogramă cu leucocitoză, VSH, fibrinogen, proteină C reactivă).

• ***Drenajul ostial*** (drenajul secrețiilor sinusale prin lărgirea orificiilor sinusale naturale sau reabilitarea farmacologică a acestora cu substanțe vasoconstrictoare aplicate topic pe meșe nazale, în formele ușoare) reprezintă *punctul cardinal* procedural chirurgical.

Se efectuează în condiții de:

- procedură clasică: puncția maxilară la nivelul apofizei maxilare a cornetului inferior;
- procedeul asistat endoscopic cu tijă optică de 0 sau 30 grade, plasată în meatul mijlociu, sub *ghidajul* căreia se pătrunde cu un ac de aspirație bont la nivelul ostiumului de drenaj al sinusului maxilar pentru sinuzitele maxilare acute supurate;
- FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery), care reprezintă un ansamblu de proceduri chirurgicale endoscopice ce cuprinde: meatotomia medie pentru patologia supurativă a sinusului maxilar, etmoidoto-

mia anterioară, etmoidotomia posterioară, sfenoidotomia, drenaj sinusal frontal;

– există *situații* în care, datorită *riscului complicațiilor severe* și imposibilității drenajului prin proceedele menționate anterior, se adoptă o tehnică chirurgicală *combinată* prin utilizarea atât a unui abord chirurgical extern, cât și a unui abord endoscopic. [Fig. 4]

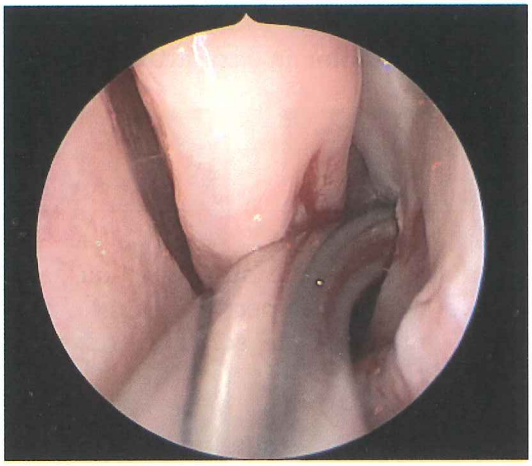

Fig. 4. Drenaj endoscopic, tehnica Jones, cateterizarea ostiumului maxilar localizat la nivelul meatului mediu cu aspirator curb butonat.

Anvergura procedurilor chirurgicale endoscopice este dată de întinderea procesului supurativ și *topografia sinusurilor.* Tot prin procedeele *endoscopice* sau *combinate* se asigură *drenajul* unor forme complicate de sinuzită, care se extind la orbită și/sau endocranian. Uneori este necesară constituirea unor echipe complexe ORL-neurologie/oftalmologie/boli infecțioase/ATI.

Rezumativ, drenajul reprezintă procedura cardinală, fără de care nu se poate rezolva patologia supurativă acută rinosinusală!

Nu poate fi lăsată întreaga greutate a patologiei supurative pe seama antibioterapiei, oricât ar fi de țintită sau *specifică,* ***fără asocierea unei proceduri de drenaj chirurgical.***

- ***Terapia antiinflamatorie*** nonsteroidiană sau steroidiană (sistemică și/sau topică).
- ***Terapia mucolitică*** și ***hidratarea pacientului.***
- ***Tratamentul antialergic*** în cazul sinuzitelor alergoinfecțioase (când există dovedită componenta patogenică alergică).
- ***Toaleta foselor nazale*** cu apă de mare *(dușuri nazale)* și procedura de aplicare de decongestive topice locale (procedură clasică/procedură asistată endoscopic).

Obiectivele tratamentului în patologia sinusală acută supurativă (bacteriană) se consideră a fi:

- înlăturarea secreției purulente/supurative de la nivelul sinusurilor respective prin antibioterapie;
- proceduri chirurgicale de drenaj;
- măsurile adjuvante enumerate;
- scăderea duratei de evoluție a bolii în paralel cu atingerea obiectivului de mai sus;
- prevenirea complicațiilor în fază acută și prevenirea cronicizării (prevenție secundară).

RINOSINUZITA FUNGICĂ

Definiție. Sinuzitele fungice sunt caracterizate prin infecții rinosinusale cauzate de o serie de specii de fungi care se exprimă clinic într-un context patogenic legat de scăderea rezistenței organismului (imunodeficiență).

Clasificare. Există *4 categorii,* și anume:

- *Sinuzita fungică invazivă acută,* asociată aproape întotdeauna pacienților cu apărare imunitară scăzută, precum cazurile clinice care asociază: transplant de organ, diabet zaharat, imunodeficiență (deficit imunoglobulinic, HIV), imunodeficiență secundară chimioterapiei, leucemie.
- *Sinuzita fungică invazivă cronică* este rară.
- *Micetomul,* cunoscut și sub denumirea de *mingii fungice (fungus ball),* este un tip de sinuzită noninvazivă frecvent întâlnită, care se dezvoltă în cavitățile sinusurilor paranazale (în mod comun, la nivel maxilar), fără a depinde de statusul imunologic al pacientului. Dacă pacientul este imunocompromis, infecția fungică poate deveni invazivă. Cel mai des întâlnită formă de micetom este determinată de Aspergillus (A. flavus, A. fumigatus).

În cazul micetoamelor *nu sunt invadate* mucoasa, vasele de sânge, cartilajul sau osul subiacente.

- *Sinuzita fungică alergică* reprezintă o infecție sinusală *noninvazivă* a cărei simptomatologie este determinată de răspunsul alergic mediat eozinofilic. Cea mai frecventă formă este cauzată de Aspergillus.

Un aspect particular și dramatic, prin invazivitate și caracterul distructiv al leziunii, îl reprezintă sinuzita acută fungică invazivă.

Diagnostic. Diagnosticul se formulează pe baza examenelor *radiologic, endoscopic, bacteriologic/micologic* și *al biopsiei* din zona anatomică

invadată de infecția fungică, cât și de la *interfața* dintre țesutul sănătos și zona fungică. Această zonă poate aparține septului nazal sau mucoasei sinusale și se relevă la *examenul endoscopic cu filtre de culoare* ca o zonă cu *3 fronturi:*

- Frontul de *invazie* al infecției fungice.
- Frontul de *rezistență* al țesutului sănătos reactiv.
- *Interfața* dintre cele două fronturi (zona de *ischemie,* unde se dă bătălia între infecția fungică, invazivă și distructivă, și structurile anatomice rezistente – epiteliu/cartilaj/os).

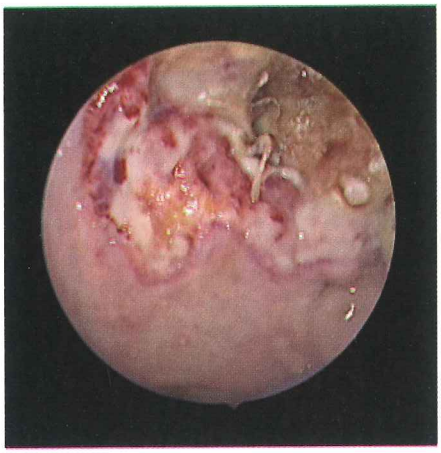

Fig. 5. Semnul câmpului de luptă, aspect de sinuzită acută fungică invazivă extinsă la palatal dur.

Fig. 6. Semnul câmpului de luptă, aspect de sinuzită acută fungică invazivă extinsă la palatal dur, filtru SPECTRA B.

În acest sens, am descris *„semnul câmpului de luptă"* [Fig. 5, Fig. 6] (the *„battle field sign"* – Zainea V., Hainărosie R.) pentru a facilita recunoașterea endoscopică de către chirurg a zonei anatomice invadate de infecția fungică și debridarea acesteia. Se pot folosi în scop facilitator al recunoașterii endoscopice sisteme endoscopice optice rafinate de tip Narrow Band Imaging, filtre de culoare digitală, de către chirurgul ORL.

Este necesar ca, odată suspectat, diagnosticul să poată fi dovedit rapid pentru a preveni o evoluție critică fatală.

Cea mai virulentă și mai comună specie fungică implicată în sinuzitele fungice invazive acute este *Rhizopus oryzae.*

Infecția cu *Mucor mycosis* se caracterizează prin invadarea pereților vasculari din zona anatomică afectată, care generează tromboze vasculare și distrucții cartilaginoase și osoase. [Fig. 7]

Mucor mycosis este cunoscută drept cea mai fatală infecție fungică acută care apare la om, determinând invazii vasculare, tromboze, distrucții

tisulare, necroze și care este facilitată în evoluție de condiții de acidoză locală sau sistemică.

Aspergillus fumigatus este o specie fungică comună care invadează vasele, dar care nu le obliterează și care, la examenul microscopic, prezintă hife cu *aspect septat* spre deosebire de hifele de *Mucor mycosis* care apar *neseptate* și *neregulate.*

Tratament. *Principii de tratament* în rinosinuzitele fungice:

- *Corectarea* în măsura posibilului a terenului imunitar compromis.
- *Terapia antifungică sistemică.*
- *Debridarea chirurgicală.* [Fig. 8]

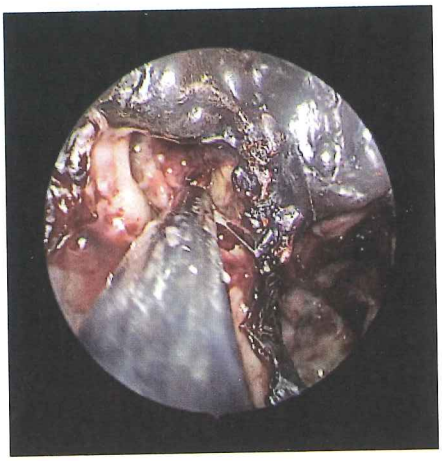

Fig. 7. Sinuzită acută invazivă cu Mucor mycosis.

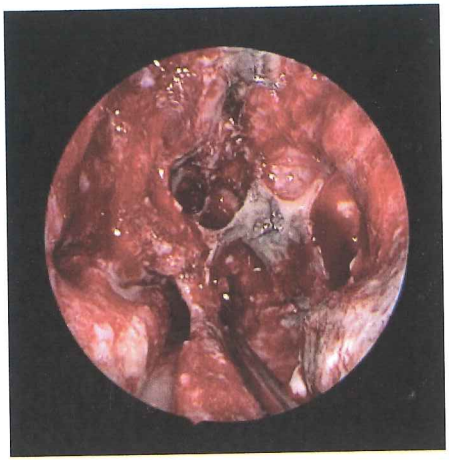

Fig. 8. Sinuzită acută invazivă cu Mucor mycosis, post-debridare chirurgicală, îndepărtarea septului nazal, crearea unei cavități unice sinusale, frezarea osului subiacent.

Tratamentul de elecție antifungic al pacienților cu rinosinuzită fungică invazivă constă în administrarea *Amfotericinei B* pe cale sistemică.

Opțiuni secundare de terapie antifungică includ: Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Myconazol.

IMPORTANT:

1. Cele două tipuri de sinuzite, bacteriană respectiv fungică, prezintă un interes major atât pentru specialistul în boli infecțioase, cât și pentru chirurgul ORL, dat fiind riscul considerabil de evoluție către *complicații:* orbitare, intracraniene, vascular-trombotice și septicemice.

2. Nu trebuie lăsată pe umerii terapiei medicale specifice (antibiotic, antifungic) întreaga responsabilitate a luptei cu microbismul specific

bacterian sau fungic. Trebuie înțeles și subliniat că fără suportul tratamentului chirurgical de *drenaj ostial sinusal* (sinuzitele bacteriene) și de *ablație a depozitelor fungice* și a leziunilor secundare (sinuzitele fungice) induse de acestea nu există rezolvare terapeutică.

3. Trebuie subliniat că există astăzi o serie de proceduri chirurgicale endoscopice care poate contribui la ablația leziunilor induse de bacterii sau fungi și la asanarea microbiologică.

4. Este necesară *colaborarea* chirurgului ORL cu specialistul în microbiologie și boli infecțioase, împreună cu medicul radiolog. În situații clinice complexe se impune lucrul în echipă (neurolog/neurochirurg, oftalmolog, ATI).

5. Nu trebuie uitat că o serie de manifestări acute sinusale pot *masca unele tumori sinusale,* situații în care simptomatologia este predominant *unilaterală,* iar rinoreea este muco-(pio-)sanguinolentă, mai ales la pacienții dintr-un mediu profesional cu potențial oncogen (industria lemnului, a coloranților, a mobilei, industria chimică, a metalelor grele).

Caz clinic

Pacientul I.N., în vârstă de 14 ani, este trimis de la un Spital Județean din proximitatea Bucureștiului cu celulită orbitară profundă, glob ocular fixat, acuitate vizuală mult diminuată. Pacientul a urmat tratament antibiotic prelungit 10 zile cu Amoxicilină/clavulanat, administrat corect. Evoluția procesului patologic sinusal a fost către complicații, drenajul spontan la nivelul sinusurilor maxilar, etmoidal și frontal bilateral fiind insuficient.

Schema terapeutică practicată a fost: antibioterapie sistemică i.v., mucolitic oral, dezobstruant nazofaringian local (Xilometazolină intranazal), corticoterapie i.v.

Simptomatologia *nu a răspuns practic* la tratament după o înșelătoare ameliorare între zilele 5-7 de tratament, urmată de *complicații oculare* severe în ziua 7. Curba de subfebrilitate a fost constantă 37,6-38,1°C.

Pacientul s-a prezentat în *condiții de urgență,* după un consult oftalmologic și efectuarea unei examinări computer-tomografice sinusale, care specificau necesitatea drenajului cavităților sinusale maxiloetmoidale și frontale, certificând prezența unui abces intraorbitar.

S-a decis și s-a practicat la prezentare drenajul endoscopic al sinusurilor maxilar, etmoidal și frontal. S-a completat cu abordul pe cale externă (rinotomie lateral prelungită supraprâncenos) pentru un drenaj larg.

S-au asigurat astfel condiții de decompresie și drenaj al cavităților orbitosinusale și s-a reușit salvarea globului ocular și a funcției vizuale.

S-a restaurat ventilația nazală și sinusală pe căi naturale (fosă nazală, ostiumuri sinusale).

Semnificațiile ce rezultă din analiza acestui caz sunt următoarele:

Tratamentul antibiotic sistemic și topic nazal necesită a fi susținute de un drenaj chirurgical eficient și prompt (în primele 3 zile) al ostiumurilor sinusale.

Nu trebuie lăsată pe umerii terapiei medicale specifice (antibiotic, antifungic) întreaga responsabilitate a luptei cu microbismul specific bacterian sau fungic.

Antibioterapia prelungită în condițiile unui drenaj insuficient sinusal conduce către o situație de „chirurgie întârziată" – delayed surgery – care se adresează în general complicațiilor, dar și patologiei primare sinusale, ea fiind o chirurgie de anvergură. Rezultatele unei asemenea chirurgii nu sunt întotdeauna cu restitutio ad integrum.

Rezultatul terapeutic final trebuie să țină cont de cantitatea și calitatea antibioterapiei, caracteristici de specificitate sau, probabilistic, de aplicarea promptă a procedurilor chirurgicale de drenaj, de existență a complicațiilor și localizărilor acestora și, nu în ultimul rând, de fondul patologic al pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Anniko M., Bernal-Sprekelsen M., Bonkowsky V., Bradley P., Iurato S., Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery; Series: European Manual of Medicine. Springer Verlag, 2010, p. 229-236.
2. Sauvage J.-P., Guide d'ORL clinique et thérapeutique. Elsevier, Paris, 2017, p.179-192.
3. Goldenberg D., Goldstein B.J., Handbook of Otolaryngology. p.211-247.
4. Jafek B.W., Murrow B.W., ENT Secrets, 3rd ed. Elsevier Mosby, 2005, p. 120-129.
5. Stan Carmen Ioana, Otorinolaringologie – Curs pentru studenți. Edit. Etna, 2013, p. 127-132.
6. Antin F., Fernandez J., Hecker M., ORL – Stomatologie. Chirurgie oro-maxillo-faciale. Vernazobres-Grego, 2013, p. 99-108.
7. Warner G., Brugess A., Patel S., Martinez-Devesa P., Corbridge R., Otolaryngology and head and neck surgery. Oxford, 2009, p. 572-604.
8. Ruckenstein M.J., Comprehensive Review of Otolaryngology. Saunders, 2004, p. 91-93.
9. Hainărosie R., Zainea V., Tehnici elementare în chirurgia endoscopică rinosinusală. Edit. Politehnica, 2014.
10. Corbridge R., Steventon N., Oxford Handbook of ENT and head and neck surgery, 2nd ed. Oxford, 2010, p. 169-177.
11. Chiu A.G., Ramakrishnan V.R., Suh J.D., Sinonasal Tumors. Jaypee, 2012, p. 1-7, 117-123.

INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

RINITA ACUTĂ

Liliana Preoțescu

Definiție. „Răceala" obișnuită are ca manifestare principală obstrucția nazală cu secreții, prin inflamația tractului respirator superior produsă de virusuri.

Etiologie. Peste 100 de serotipuri de rhinovirusuri, coronavirusuri, VSR (virus sincițial respirator), adenovirusuri, v. influenzae, v. parainfluenzae, metapneumovirusuri. [2,3]

Epidemiologie. Climatul țării noastre determină un *caracter sezonier* al acestor afecțiuni. Ele se manifestă în sezonul rece, dar circulația și portajul agenților patogeni se face și în sezonul cald. *Vârsta* recunoaște o incidență mai mare la copii, 5-7 ani, dar și 12 episoade pe an, la copiii din colectivități. La adult, această rată atinge o medie de 2-3 episoade pe an. *Rezervorul* este reprezentat de portajul viral din tractul respirator superior, iar *transmiterea* se face prin secrețiile nazale și inhalarea aerosolilor, sau prin contact direct, „foraje" nazale cu degete contaminate. [5]. Această transmitere directă necesită un contact mai strâns (VSR) sau mai redus (rhinovirusuri, influenzae). Receptivitatea este generală. Deși se câștigă imunitate locală postinfecțioasă, aceasta este serospecifică, iar varietatea serotipurilor este mare și dinamică.

Patogenie. După invazia epiteliului respirator de către virusuri, prin intermediul citokinelor inflamatorii este stimulat răspunsul imun nespecific. Manifestările clinice de obstrucție nazală și rinoree derivă din

aceste reacții: edem, hiperemie, infiltrare cu PMN a mucoasei, transsudat din capilarele cu stază, iar ulterior secreție crescută a glandelor mucoase locale. Răspunsul imun specific este activat după câteva zile de persistența patogenului și duce la apariția de IgM, IgG și IgA secretorii specifice, care asigură imunitate tardivă serotip specifică, mai mult sau mai puțin eficientă (ca în cazul VSR). Episoadele ulterioare sunt de obicei produse de alte serotipuri. Poate urma extinderea infecției spre căile respiratorii inferioare, în special în cazul virusurilor care produc leziuni distructive până la necroza epiteliului respirator (virusurile gripale). Această dinamică este favorizată de scăderea până la abolirea mecanismelor locale de apărare prin fumat sau alte afecțiuni locale, ex. candidoza. Aceste evenimente sunt trigger pentru un răspuns inflamator sistemic cu febră, curbatură, cefalee, anorexie, adinamie.

Manifestări clinice. După o incubație de 1 până la 3 zile de la infecție, apar manifestări nespecifice din partea căilor respiratorii superioare: congestia nazală, odinofagia, secrețiile nazale, senzația de mâncărime la nivelul mucoaselor respective. După 1-2 zile, rinoreea persistă și pot apărea cefaleea și tusea. Aceasta se datorează mecanismelor neurogene reflexe sau prin coborârea infecției către căile respiratorii inferioare, când apar și alte manifestări sistemice. [4]

Complicații și evoluție. Foarte important în momentul evaluării inițiale a pacientului este cercetarea posibilelor afectări sinusale, otice (prezente în cel puțin 30% din cazuri) sau bronhopulmonare, pentru a putea monitoriza corect evoluția. Suprainfecția se face de obicei cu floră endogenă.

Diagnostic. Este clinic și epidemiologic. De la început trebuie făcut *diagnosticul diferențial* cu alte etiologii: Bordetella pertussis, streptococ grup A, prin efectuarea de culturi din exsudatul nazal și faringian, sau reacții rapide de detectare a antigenelor specifice. Nu este necesar diagnosticul etiologic prin metode de biologie moleculară. În unele cazuri este necesar un diagnostic diferențial cu scurgerea de LCR prin fistula nazală (rinolicvoree) sau cu rinita alergică cu secrețiile nazale reactive.

Tratament. Simptomatic, cu acetaminofen, AINS, topice locale decongestionante, care scad secreția nazală, anticolinergice, antihistaminice. [1,5]

BIBLIOGRAFIE

1. Eccles R., Martensson K., Chen S.C., Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. Curr Med Res Opin 2010;26:889-899.

2. Gern J.E., Pappas T., Visness C.M., et al, Comparison of the etiology of viral respiratory illnesses in inner-city and suburban infants. J Infect Dis 2012;206:1342-1349.
3. Martin E.T., Fairchok M.P., Stednick Z.J., et al, Epidemiology of multiple respiratory viruses in childcare attendees. J Infect Dis 2013;207:982-989.
4. Rivera-Spoljaric K., Chinchilli V.M., Camera L.J., et al, Signs and symptoms that precede wheezing in children with a pattern of moderate-to-severe intermittent wheezing. J Pediatr 2009;154:877-881.
5. Turner R.B., Fuls J.L., Rodgers N.D., et al, A randomized trial of the efficacy of hand disinfection for prevention of rhinovirus infection. Clin Infect Dis 2012;54:1422-1426.

GUTURAIUL

Iulian Diaconescu

Guturaiul, uneori numit și „răceală", este o patologie a căilor respiratorii superioare, caracterizată de rinoree și obstrucție nazală cauzată de virusuri și care evoluează cu forme clinice medii și ușoare și se autolimitează. Boala este importantă prin frecvență mare și transmisibilitate.

Etiologie. Transmisibilitatea guturaiului a fost remarcată cu mult timp înaintea posibilităților de diagnostic etiologic. Tehnicile moderne, mai ales PCR, au evidențiat mai multe tipuri de etiologii virale, pentru unele relația de cauzalitate nefiind stabilită. Cel mai frecvent sunt implicate rhinovirusurile, virusul sincițial respirator, coronavirusurile, virusurile gripale și paragripale.

Epidemiologie. Incidența bolii este în corelație cu zona climatică și tipul de virus. Circulația virală este fluctuantă între zonele geografice (sud/nord). În zona noastră, practic, guturaiul apare în orice perioadă a anului (iarna pentru virusurile gripale, toamna rhinovirusurile, primăvara virusurile paragripale). Vara, incidența guturaiului este mai mică.

Populațiile cu incidența cea mai mare sunt copiii, mai ales cei care sunt școlarizați se corelează cu durata contactului. Incidența bolii scade cu vârsta.

Patogenie. Guturaiul se transmite direct sau prin aerosoli. Virusurile contaminează epiteliul respirator. Cilii epiteliali filtrează particulele contaminate și le reține în căile respiratorii superioare.

Virusurile acționează diferențiat, dar, în principiu, mucoasa nazală este afectată și această distrugere induce un sindrom inflamator local, cu

vasodilatație, creșterea fluxului vascular, hipersecreții seroase, eliberarea de factori inflamatori, cum este bradikinina. Aceste modificări explică rinoreea și obstrucția nazală. Tusea poate fi cauzată de afectarea secundară a căilor aeriene inferioare sau, prin stimulare reflexă, de afectarea căilor aeriene superioare.

Nu toate tipurile de virusuri imunizează eficient, iar pentru cele cu multiple serotipuri imunitatea este specifică de tip. De aceea, reinfecțiile sunt posibile cu alte serotipuri, dar incidența guturaiului scade cu vârsta. Nu s-a demonstrat că imunodeficiențele predispun la guturai.

Clinică. Simptomele guturaiului apar după câteva zile de la infecție. Primul simptom este odinofagia, urmată uneori de tuse. Rinoreea este cel mai caracteristic și constant semn. Durata guturaiului este de circa 7 zile. Prelungirea bolii poate fi cauzată de suprainfecția cu alte virusuri. Secrețiile nazale sunt de tip seros. Schimbarea aspectului nu denotă neapărat complicarea cu o infecție bacteriană sau sinuzită.

Prezența hiperemiei conjunctivale se asociază cu rinitele alergice (în secrețiile nazale se pot găsi eozinofile în acest caz).

Diagnostic. Otita medie și sinuzita se pot asocia cu guturaiul, fie prin contaminare virală, fie prin suprainfecție bacteriană.

Laboratorul nu este folosit de rutină pentru diagnosticul etiologic. PCR este metoda de diagnostic etiologic. Testul rapid pentru depistarea streptococului în faringe este utilă pentru diferențierea unei faringite bacteriene.

Tratament. Este simptomatic.

Congestia nazală este ameliorată cu substanțe adrenergice (folosite cu prudență pe perioade scurte), antihistaminice. Odinofagia se combate cu antihistaminice, antiinflamatorii, iar tusea cu codeină, antihistaminice.

BIBLIOGRAFIE

1. Fry A.M., Curns A.T., Harbour K., et al, Sesonal trends of Human Parainfluenzae viral infection: United States, 1990-2004. Clin Inf Dis 2006;43:1016-1022.
2. Hall C., Douglas R., Modes of transmission of Respiratory syncytial virus. J Pediatr 1981;99:100-103.
3. Marts E.T., Fairchok M.P., Stendick Z.J., Epidemiology of multiple respiratory viruses in child care attendences. J Infect Dis 2013;207:982-989.
4. Mandell, Douglas, and Bennets'Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015, p. 753-759.
5. Cohen J., Powderly W.G., Opal S.M., Infectiuous Disease, 3rd ed. Mosby, 2010, p. 260-269.

FARINGITE ȘI ANGINE ACUTE

Iulian Diaconescu

Definiție. Reprezintă infecții acute ale orofaringelui și amigdalelor palatine, caracterizate prin febră, sindrom faringian inflamator (eritem, edem, asociate uneori cu exsudat, disfagie, odinofagie). Ele sunt importante prin frecvența mare, dificultatea diagnosticului etiologic, complicațiile locale sau sistemice.

Termenul de *faringită* definește inflamația orofaringelui, de la pilierii anteriori până la peretele posterior al faringelui, inclusiv. Termenul de *anginǎ* (faringoamigdalită) definește inflamația orofaringelui și a amigdalelor palatine. *Stomatita* reprezintă inflamația mucoasei bucale situate în fața pilierilor anteriori. [1]

Etiologie. În etiologia faringitelor și anginelor acute, pe primul loc se situează virusurile, urmate de bacterii, în principal streptococul beta-hemolitic grup A.

Aspectul clinic al faringitelor și anginelor acute se corelează deseori cu anumite etiologii sau chiar cu o singură etiologie.

a) Faringite și angine eritematoase:

- Virusuri (60-80%): rhinovirusuri, coronavirusuri, v. sincițial respirator, myxovirusuri, v. influenzae și parainfluenzae, adenovirusuri, v. Epstein-Barr, cytomegalovirus, HIV.
- Bacterii: streptococcul beta-hemolitic grup A (10% din faringitele și anginele eritematoase la adulți și 40% la copii), streptococi grupurile B, C, F, G, fusospirili, Arcanobacterium haemolyticum (angina se poate însoți de un exantem scarlatiniform), Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae.

b) Angine eritematopultacee: streptococcul beta-hemolitic grup A în aproape toate cazurile.

c) Angine pseudomembranoase: v. Epstein-Barr și Corynebacterium diphteriae.

d) Angine veziculare: enterovirusuri și v. Herpes simplex.

e) Angine ulceroase și ulceronecrotice: fusospirili, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum (rar). [1]

Epidemiologie. Faringoamigdalitele acute sunt mai frecvente iarna și primăvara, când circulația virusurilor este mai intensă. În aceleași sezoane se întâlnesc și faringitele bacteriene (precedate uneori de cele vi-

rale). Sunt afectate toate vârstele, dar frecvența este mai mare la copii și adolescenți. Sursa de infecție este reprezentată de bolnavi și purtători. Transmiterea se face de obicei direct, aerogen, și mai rar prin obiecte contaminate. Transmiterea este favorizată de contactul prelungit și, de aceea, pot apărea mici focare în colectivitățile școlare.

Patogenie. Elementele de patogenie cele mai importante sunt cele referitoare la streptococul beta-hemolitic grup A. Datele acumulate sunt încă lacunare și nu explică suficient complicațiile faringitei cu streptococ grup A. La fel stau lucrurile în privința statusului imun care permite portajul. Exotoxinele implicate în sindromul eruptiv din scarlatină sunt prezentate în acel capitol. Este cunoscut faptul că există serotipuri care se asociază cu febra reumatismală. Shulman a dovedit că dispariția sau raritatea serotipurilor purtătoare de proteină M se corelează cu scăderea semnificativă a prevalenței febrei reumatismale. [2]

Manifestări clinice:

a) Angina (faringita) eritematoasă. Tabloul clinic este mai mult sau mai puțin specific etiologiei. Semnele clinice nu pot diferenția cu certitudine etiologia virală de cea bacteriană (și, de aici, tratamentul în exces al celor virale cu antibiotice). Steinman a găsit că peste 50% din copii sunt tratați cu antibiotic, mult mai mult decât prevalența descrisă pentru etiologia bacteriană. [3]. Există unele elemente clinice care pot sugera o anumită etiologie și recunoașterea lor poate orienta diagnosticul etiologic și tratamentul adecvat.

Pentru etiologia virală pledează debutul insidios, disfagia și odinofagia ușoară, uneori sub forma unei jene faringiene permanente sau la deglutiție, hiperemia faringiană puțin intensă, febra moderată sau subfebrilitatea, rinoreea apoasă asociată uneori cu hiperemie conjunctivală, adenopatii laterocervicale cu ganglioni ușor măriți de volum, nedureroși sau puțin dureroși spontan și la palpare.

Pentru etiologia bacteriană și, în primul rând, etiologia streptococică pledează debutul brusc, febra înaltă, disfagia și odinofagia importantă, adenopatia submandibulară, eritemul faringian intens.

b) Angina eritematopultacee. Manifestările clinice sunt cele ale unei angine bacteriene (cu streptococ beta-hemolitic grup A), la care se asociază hipertrofia amigdalelor palatine (deseori importantă), cu prezența de depozite pultacee în criptele amigdaliene.

c) Angine veziculoase. În cazul acestor angine se evidențiază entități clinico-fiziologice relativ bine conturate:

- *Herpangina.* Este produsă de v. Coxsackie A. Afectează cu predilecție copiii (1-7 ani). Este mai frecventă vara, uneori sub forma unor mici izbucniri epidemice. Febră moderată, faringe

cu hiperemie intensă și mici vezicule înlocuite rapid de eroziuni acoperite cu un depozit gălbui, înconjurate de un halou inflamator.

- *Angina herpetică.* Este manifestarea clinică a primoinfecției herpetice (30% din cazuri). Febră înaltă, enantem veziculos la nivelul întregii mucoase bucale (cu extindere uneori la nivelul buzelor), disfagie și odinofagie importantă. [1]

d) Angine ulceroase și ulceronecrotice:

- *Angina fusospirilară* (Plaut Vincent). Este produsă de asocierea dintre bacili fusiformi Gram negativi (Fusobacterium necrophorum) și spirochete (Borrelia vincentii). Febră moderată, halenă fetidă, odinofagie unilaterală. Examenul obiectiv evidențiază o ulcerație amigdaliană, de obicei unilaterală, profundă, relativ suplă la atingere, acoperită cu depozite cenușii. Adenopatie satelită dureroasă spontan și la palpare.
- *Șancrul sifilitic.* Fără febră. Ulcerație amigdaliană unilaterală, superficială, puțin dureroasă, dură la atingere. Adenopatie satelită unilaterală, nedureroasă. [1]

e) Angine pseudomembranoase. Sunt prezente în difterie și mononucleoza infecțioasă.

Diagnostic. Faringita și faringoamigdalita sunt boli frecvente, care impun diferențierea între etiologia virală și bacteriană. Examenul clinic oferă deseori elemente importante pentru a diferenția cele două etiologii. Pentru etiologia virală pledează tusea, rinoreea, diareea, conjunctivita, simptomatologia faringiană ușoară. Pentru etiologia bacteriană pledează debutul brusc, febra înaltă, simptomatologia faringiană intens exprimată, adenomegalia submandibulară dureroasă.

Pe baza datelor clinice a fost conceput un scor clinic orientativ (scorul Centor). Scorul este compus din 4 semne clinice notate cu 1 punct (temperatura peste 38°C, absența tusei, adenomegalia antero-laterocervicală, exsudatul faringoamigdalian) și vârsta (3-14 ani = 1 punct, peste 45 de ani = -1 punct). Pentru faringitele cu scor 0 sau 1 nu trebuie administrat antibiotic (riscul de infecție streptococică este sub 10%). Scorurile 2 și 3 presupun investigația bacteriologică pentru decizia administrării de antibiotice. Scorul peste 4 impune antibioterapia. În această ultimă situație, riscul unei infecții produse de streptococul beta-hemolitic grup A este totuși sub 55%.

Cultura pe medii din exsudatul faringian este standardul de aur în diagnosticul bacteriologic, dar rezultatele survin după 24-48 de ore. Testele rapide pentru streptococul beta-hemolitic grup A au o sensibilitate de peste 90% și specificitate de peste 95% și sunt cel puțin comparabile cu cultura. Un test rapid negativ recomandă o confirmare prin cultură.

Testele rapide nu pot evidenția streptococii C și D (dar care nu dau febră reumatismală și, deci, netratarea lor nu are consecințele infecțiilor cu streptococ beta-hemolitic grup A).

Diagnosticul serologic nu aduce informații utile în faringitele acute (pozitivarea lor poate evoca o infecție anterioară).

Pentru diagnosticul diferențial cu alte faringite (gonococice, difterie etc.) există investigații specifice dezvoltate în alte capitole.

Hemoleucograma poate fi utilă atât în creșterea sensibilității scorului clinic (leucocitoza cu neutrofilie în infecțiile bacteriene), cât și în diferențierea de un sindrom mononucleozic (limfomonocitoza). Testele biologice de inflamație aduc, de asemenea, informații prețioase în diferențierea etiologiei virale de cea bacteriană.

Infecțiile virale se pot diagnostica prin PCR sau Rt-PCR din exsudatul nazofaringian și/sau investigații serologice (anticorpi specifici de tip IgM).

Tratament. Scopul tratării unei faringite cu streptococ beta-hemolitic grup A este de scădere a duratei simptomelor, complicațiilor și a transmiterii streptococului. Problema care se ridică este de a diagnostica etiologia bacteriană corect și de a evita tratamentul abuziv cu antibiotice în cazul etiologiei virale, care este majoritară. Deoarece complicațiile (în special cele poststreptococice) sunt tot mai rare, din dorința de a nu folosi abuziv antibioticele, există și opinia că nu este obligatorie tratarea cu antibiotic a unei faringite cu etiologie incertă clinic și/sau nedovedite bacteriologic. [5]

În cazul anginei produse de streptococul beta-hemolitic grup A, tratamentul recomandat este:

1. Penicilină G sau penicilină orală:
   a. la copii, 400 000-500 000 UI (250 mg) la 8 ore, 10 zile;
   b. adolescenți și adulți, 800 000-1 000 000 UI (500 mg), la 8 ore, 10 zile.

În cazul inițierii tratamentului cu Penicilină G, după 3-6 zile de tratament parenteral poate fi înlocuită cu calea orală. În unele ghiduri penicilina este recomandată numai oral și la interval de 12 ore. [6]

2. Amoxicilină:
   a. copii, 25 mg/kg de 2 ori/zi, 10 zile;
   b. adulți, 500 mg de 2 ori pe zi, 10 zile.
3. Benzatinpenicilină:
   a. copii: 600 000 UI o singură doză;
   b. adulți: 1 200 000 UI o singură doză.
4. În caz de alergie la penicilină, Claritromicină:
   a. copii, 7,5 mg/kg, de două ori/zi, 10 zile;
   b. adulți, 250-500 mg de două ori/zi, 10 zile.

5. Alternative: Clindamicină, Cefalexină, Cefadroxil, Azitromicină. Cefalosporinele de generații mai noi, deși active, ar trebui conservate și prescrise în condiții excepționale. [6]

Pentru purtătorii faringieni de streptococ nu este, în general, recomandat tratamentul, deoarece transmisibilitatea este rară și nu apar complicații. Tratamentul purtătorilor de streptococ cu recurențe nu s-a dovedit protectiv. Controlul prezenței streptococului prin cultură sau test rapid nu este în general recomandat, cu excepția unor situații speciale (forme severe, complicații). Prevenția faringitelor streptococice este recomandată în cazurile cu complicații streptococice în andecedente sau în cazurile de contact semnificativ cu infecții severe streptococice (fasceite, șoc septic). Dacă se decide tratamentul sau prevenția, schemele sunt în general aceleași ca cele recomandate în tratametele curative.

Faringitele cu *Mycoplasma, Chlamydia* se tratează cu macrolide sau tetracicline, iar cele cu *Haemophilus influenzae,* cu combinații de peniciline cu inhibitori de betalactamază sau cefalosporine de generația a treia.

În anginele cu fusospirili sunt recomandate peniciline cu inhibitori de betalactamază (Ampicilină/Sulbactam) în doze uzuale. În caz de alergie la peniciline, Metronidazol.

Complicații. Complicațiile sunt locale sau sistemice. Cel mai frecvent se întâlnește abcesul periamigdalian (sugerat de modificarea vocii, trismus, uvula asimetrică, bombarea unilateral a lojilor amigdaliene). Cauza este de cele mai multe ori mixtă (streptococ beta-hemolitic grup A și anaerobi). Tratametul constă în drenaj, Ampicilină/Sulbactam, asociat sau nu cu Metronidazol. Alte complicații sunt abcesul retrofaringian, adenoflegmonul, celulita cervicală. [6]

Sindromul Lemierre (tromboflebita jugularei interne) și metastazele septice sunt o complicație a faringitei acute cauzate cel mai des de *Fusobacterium necrophorum.*

Reumatismul articular acut, dar și celelalte complicații poststreptococice sunt tot mai rare în era antibioticelor. Glomerulonefrita este cauzată mai ales de infecțiile cutanate cu streptococul beta-hemolitic grup A și mult mai rar de faringitele acute. Sunt descrise glomerulonefrite și după faringite cu streptococi grup C și G. [7]

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CMIT, Angines et pharyngites. In Pilly E. Alinea Plus Ed., 2016, p. 159-161.
2. Shulman S.T., Stoellerman G., Beall B., et al, Temporal Changes in Streptococal M Protein types and the near - disppearance of acute rheumatic fever in United States. Clin Infect Dis 2006;42:441-447.

3. Steinman M.A., Gonzales R., Linder J.A., et al, Changing use of antibiotics in community-based outpatients practice. 1991-1999. Ann Intern Med 2003;138;525-533.
4. Centor R.M., Whiterspoon J.M., Dalton H.P., et al, The diagnosis of strpt throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981;1:239-246.
5. Petersen I., Johnson A.M., Islam A., et al, Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. BMJ 2007;335:982 17947744.
6. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee Grace, Martin Judith M., Van Beneden C., Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis. CID 2012 Nov15:55.
7. Galioto N.J., Peritonsillar abscess. Am Fam Physician 2008;77:199-202 18246890.

LARINGITA ȘI EPIGLOTITA

Liliana Preoțescu

Odinofagia este apanajul inflamației produse de cauze infecțioase sau neinfecțioase (trofice, neurologice).

Inflamația orofaringelui în regiunea *supraglotică* produce semne clinice de faringită acută sau cronică.

Inflamația în regiunea *glotică,* unde epiglota este răspunzătoare de etanșarea laringelui și a traheei în timpul deglutiției, determină epiglotita acută.

Inflamația la nivel *subglotic* determină manifestări clinice de tipul laringitei acute/cronice, laringotraheitei acute și/sau crup. [1]

LARINGITA

Elementul definitoriu este răgușeala, până la afonie.

Majoritatea formelor clinice sunt **acute,** și apar de regulă în contextul unei infecții virale de căi aeriene superioare (adenovirusuri, v. gripal, paragripal, coronavirusuri, VSR).

Ca etiologie bacteriană, infecția cu *Corynebacterium diphtheriae,* cu forme severe de boală și mortalitate mare, practic a dispărut din multe țări, inclusiv țara noastră, în urma vaccinării specifice. Necesită însă o supraveghere activă cu monitorizarea culturilor din secrețiile faringiene. Anginele cu *streptococ grup A,* sau faringită cu *Moraxella catarrhalis* pot afecta în cursul evoluției lor și laringele, adaugând manifestările clinice specifice.

Formele ***cronice*** de laringită sunt apanajul unor afecțiuni multiple. *Mycobacterium tuberculosis* se poate extinde din plămân spre laringe. De asemenea, o stare de imunosupresie sistemică favorizează infecțiile micotice sau virale (trenante, care din sfera orală se extind și spre laringe). Neoplasmul de laringe sau afectarea nervului laringeu recurent intraneoplazic poate produce răgușeală, care să mimeze, alături de alte manifestări clinice, o laringită.

Termenul de **crup** se aplică afecțiunilor din zona laringiană și partea inițială a traheei, în care elementul caracteristic este obstrucția laringiană, care produce: tuse „lătrătoare", stridor inspirator de diferite intensități, retracție sternală cu progresie spre insuficiență respiratorie acută. Cea mai frecventă cauză este cea infecțioasă. Deși manifestările clinice sunt similare, intensitatea lor, debutul și evoluția pot orienta spre următoarele forme clinice:

- crup spasmodic;
- laringotraheită acută
- laringită diftерică.

Există mai mulți *factori predispozanți în apariția crupului:* vârsta între 3 luni și 3 ani, sexul (există o incidență ușor mai mare la băieți, nefiind validată o explicație pentru acest fapt), sezonul rece (incidență mai mare a infecțiilor respiratorii în această perioadă), factori individuali de reactivitate (în acest sens este caracterul repetitiv, recurent al episoadelor de crup, la fiecare episod fiind izolat alt agent etiologic, de regulă viral).

Patogenie și fiziopatogenie. În laringită are loc o tumefiere cu eritem a părților laterale ale traheei, chiar sub nivelul corzilor vocale. Histologic, zona afectată este infiltrată cu celule inflamatorii: histiocite, limfocite, plasmocite, PMN, în lamina propria, submucoasă și adventice. În crupul bacterian, pe lângă infiltrat, apar ulcerații, pseudomembrane și microabcese, cu apariția unui puroi consistent în lumenul traheal. În crupul spasmodic, în regiunea subglotică, edemul este noninflamator.

Laringotraheita acută:

Virală. Debutul este relativ brusc, pe fondul unei afecțiuni de căi aeriene superioare: rinoree, odinofagie, tuse. După 12-48 de ore apar febra, afectarea progresivă a stării generale și semne de obstrucție a căilor aeriene superioare: răgușeală cu tuse lătrătoare, stridor inspirator important.

Istoricul de episoade anterioare este relevant pentru evaluarea riscului de instalare a unui nou episod obstructiv în timpul unei viroze respiratorii.

Obiectiv: faringe inflamat, epiglotă normală. Starea de neliniște, agitație, lipsa de aer, specifice crupului, sunt proporționale cu gradul și durata obstrucției, manifestările clinice fiind de intensități diferite, de la

caz la caz. Numărul de leucocite este ușor crescut, iar radiografia de profil arată o îngustare subglotică. Etiologia este dată de virusurile paragripale 1 și 3, virusul gripal, virusul sincițial respirator, rhinovirusuri, adenovirusuri.

Bacteriană. Debutul este insidios, pe fondul unei afecțiuni respiratorii virale, care se suprainfectează și, după 1-7 zile, apar semnele de obstrucție. Starea generală se alterează, febra devine înaltă, apar răgușeala, tusea lătrătoare cu stridor inspirator important, tirajul costal.

Obiectiv: faringe hiperemic cu sau fără depozite, epiglotă normală. Uneori, este prezentă cianoza prin hipoxemie. Numărul de leucocite este crescut pe seama PMN, iar radiografia de profil arată îngustarea specifică subglotică, cu afectare frecventă și a câmpurilor pulmonare.

Crupul spasmodic: are debutul brusc, în timpul nopții, fiind posibil să existe, ca prodrom, o coriză minimă. Tusea este lătrătoare, stridorul minim, fără disfagie, poate fi prezentă răgușeala. Obiectiv: stare generală bună, fără febră, faringe normal, fără inflamația epiglotei. Probele de laborator normale, radiografia de profil arată o îngustare subglotică moderată. Etiologia este virală. Frecvent există o predispoziție, aceste atacuri fiind recurente. [2]

Crupul, descris inițial în ***difterie,*** era precedat de manifestări ale unei infecții de căi aeriene superioare, urmate de apariția unor membrane faringiene, laringiene, cu edematiere locală și instalarea progresivă a dispneei. Adevăratele „false membrane", cu apariția sângerării după detașarea dificilă și care nu dilacerează într-un pahar cu apă, nu sunt suficiente pentru a susține diagnosticul de difterie. Sunt necesare examenul bacteriologic direct pe frotiu Gram din exsudat și culturi care să confirme. După introducerea imunizării, practic etiologia difterică a crupului este foarte redusă, la cazuri din import sau nevaccinați.

Aceste forme de laringite, laringotraheite, crup au impus o evaluare a severității prin scorul Westley și colab., modificat de grupul de lucru Alberta (Alberta Clinical Practice Guideline Working Group) [6]:

– *ușor:* tuse rară, lătrătoare, fără stridor în repaus, tiraj costal absent sau minim;

– *moderat:* tuse lătrătoare frecventă, stridor audibil în repaus, tiraj costal moderat prezent, dar fără agitație, sau minimă;

– *sever:* tuse lătrătoare frecventă, proeminent stridor inspirator și uneori expirator, tiraj costal marcat, agitație severă, stare critică;

– *insuficiență respiratore iminentă:* tusea, tirajul, stridorul mult diminuate, copilul letargic, cu diminurea stării de conștiență, palid, uneori cianotic.

Odată apărute semnele de gravitate, pacientul trebuie asistat într-o secție de terapie intensivă unde poate primi suportul respirartor când SaO_2 nu mai poate fi menținută.

Tratament. Plasarea în mediul *umed* și rece, folosirea aburilor sau a cortului cu aer cu umiditate crescută între 40-100%. [7,8]. Oxigenoterapie. Administrarea de *corticoizi,* sub forma a diverse medicamente, concentrații sau moduri de administrare. Deși are efect de creștere a replicării virale, nu s-a înregistrat o creștere a perioadei de contagiozitate pe durata episodului viral, iar efectul antiinflamator, de scădere a edemului, a leziunilor tisulare duce la o ameliorare semnificativă a evoluției. [3]

Cei mai studiați corticoizi au fost Dexametazona, 0,6 mg/kg corp în doză unică, și Budesonid, 2-4 ml în aerosoli. [4,5]. De asemenea, au fost studii cu repetarea dozei până la 2, apoi 3 și 4 zile. Nu au fost date despre superioritatea unei scheme, cel mai important pentru stabilirea duratei de tratament fiind evoluția clinică.

Epinefrina racemică, 2,25% administrată în nebulizator; 0,5 ml în 2,5 ml de soluție salină administrată cu presiune pozitivă inspiratorie aduce beneficii în starea clinică, dar pe o perioadă foarte scurtă, renunțându-se treptat la folosirea ei.

Antibioterapia este necesară în suspiciunea laringotraheitei acute, forma severă, în special prin suprainfectarea unui episod viral. Trebuie să fie activă pe coci Gram pozitivi (stafilococ, streptococ) și Hemophilus influenzae. Testarea pentru stafilococ, streptococ, virusul gripal a exsudatului nazal sau a secrețiilor traheale, prin teste rapide, poate indica necesitatea unui tratament antiviral. [6]

Uneori, crupul bacterian, cu sindrom clinic de insuficiență respiratorie cu stridor și retracție sternală îmbracă forma **epiglotitei acute.** Deși Hemophilus influenzae grup B este majoritar ca etiologie, epiglotita poate fi produsă și de streptococi beta-hemolitici, pneumococ, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus.

Debutul este brusc, rapid progresiv spre obstrucție respiratorie, prin edematierea și tumefierea roșiatică a epiglotei, uneori cu evoluție fulminantă, în lipsa măsurilor terapeutice specifice. Sunt prezente odinofagia, disfagia, salivația intensă și agitația în cazul copilului.

Obiectiv: poziția copilului este cu capul înainte aplecat în față. Este de recomandat ca examinarea să se facă în această poziție, deoarece, culcat pe spate crește riscul ca glota să acopere complet orificiul glotic. Examinarea faringelui nu arată modificări pe măsura simptomatologiei. Nu se recomandă examinarea epiglotei cu apăsătorul de limbă, deoarece apăsarea induce laringospasm. Doar examinarea cu laringoscopul va permite recoltarea de secrețiii pentru examenul bacteriologic, și montarea unei sonde endotraheale. Epiglota apare ca o „cireașă roșie". Radiografia de profil arată o inflamație a laringelui subglotic, „semnul amprentei digitale", dar efectuarea radiografiei pentru diagnostic va întârzia administrarea tratamentului și crește riscul obstrucției complete în timpul manevrei. Față de laringotraheita acută, pacientul este mai agitat și anxios

raportat la gradul de insuficiență respiratorie prezent, tusea este cu o tonalitate mai înaltă, ca strigătul unei foci.

Tratament. Plasarea într-un mediu rece și umed, monitorizarea clinică și a semnelor vitale. Când apare cianoza și diminuează mult murmurul vezicular, sunt recomandate traheostomia sau plasarea unei sonde endotraheale. Antibioterapie i.v. de acoperire, în primul rând, a Haemophilus, precum betalactam + inhibitor de betalactamază, sau cefalosporină de generațiile a III-a, a IV-a. Clindamicină + trimetoprim, pentru cei alergici la betalactam. Durata terapiei este de 7-10 zile și va fi modificată în funcție de rezultatele și testele bacteriologice.

Profilaxia contacților nevaccinați pentru Haemophilus.

BIBLIOGRAFIE

1. Cherry J.D., Croup (laryngitis, laryngotracheitis, spasmodic croup, laryngotracheobronchitis, bacterial tracheitis, and laryngotracheobronchopneumonitis). In Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler G.J., Kaplan S. (eds.), Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2004, p.252-66
2. *Idem* Croup. N Engl J Med 2008;358:384-91.
3. Fitzgerald D.A., The assessment and management of croup. Paediatr Respir Rev 2006;7:73-81.
4. Geelhoed G.C., Budesonide offers no advantage when added to oral dexamethasone in the treatment of croup. Pediatr Emerg Care 2005;21:359-62.
5. Geelhoed G.C., Macdonald W.B.G., Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0,15 mg/kg versus 0,3 mg/kg versus 0,6 mg/kg. Pediatr Pulmonol 1995;20:362-368. CrossRef | Web of Science | Medline
6. Guideline for the diagnosis and management of croup, Alberta, ON, Canada. Alberta Medical Association, 2007. (Accessed 28 Dec 2007, at http://www. topalbertadoctors.org/NR/rdonlyres/ B072F5EF-1728-4BED-A88A-68A99341B98A/ 0/croup_guideline.pdf.).
7. Moore M., Little P., Humidified air inhalation for treating croup. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD002870.
8. Scolnik D., Coates A.L., Stephens D., Da Silva Z., Lavine E., Schuh S., Controlled delivery of high vs low humidity vs mist therapy for croup in emergency departments: a randomized controlled trial. JAMA 2006;295:1274-80.

INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII INFERIOARE

INTRODUCERE

Considerații anatomice și fiziopatologice. Căile respiratorii inferioare (CRI) topografic sunt situate sub corzile vocale și cuprind: arborele traheobronșic, parenchimul pulmonar și pleura. La nivelul arborelui traheobronșic există un înveliș mucociliar (celule ciliate și structuri producătoare de mucus – celule caliciforme, glande subepiteliale). Paralizia cililor (fumat, alcoolism, poluare, produși microbieni etc.) stă la baza unor infecții la nivelul CRI.

Mucusul (un complex mucopolizaharidic) are rol în apărarea locală prin captarea unor microbi sau acoperirea receptorilor acestora.

La nivelul alveolelor pulmonare se găsesc macrofagele, separate de endoteliul capilar de către un lichid (surfactantul). În mod normal CRI sunt sterile, microbii care depășesc mecanismele de apărare menționate ajung în alveole, unde sunt fagocitați de către macrofage. În timpul bacteriemiilor, plămânii pot fi expuși agresiunii microbiene. Protecția antimicrobiană la acest nivel se realizează prin: filmul alveolar (surfactant, fibronectină, imunoglobuline, complement, acizi grași liberi, proteine de fixare a fierului etc.), citokine (TNF, IL-1, IL-8 etc.), macrofagele alveolare, polinuclearele neutrofile, imunitatea mediată celular.

Alterarea mecanismelor de apărare pulmonară. Factorii care interferă cu mecanismele de apărare și contribuie la instalarea infecției sunt: vârsta, diabetul, malnutriția, hipoxemia (din bronhopneumopatiile cronice), alcoolismul (reduce mobilitatea neutrofilelor, chemotactismul, inhibă secreția de TNF, inhibă reflexul glotic, tusea, favorizează colonizarea cu bacterii a orofaringelui, producerea de IL-10 cu rol antiinflamator),

tabagismul (alterează aparatul monociliar și activitatea macrofagelor), sepsisul, infecțiile extrapulmonare (alterează mecanismele de apărare pulmonară), infecția cu HIV (scade numărul CD4, producția de IL-2, imunoglobuline, interferon gama, funcția macrofagelor, chemotactismul, fagocitoza, metabolismul oxidativ), tulburările de conștiență (favorizează inhalarea florei orofaringiene).

TRAHEOBRONȘITA ACUTĂ

Liliana Preoțescu

Reprezintă o afecțiune autolimitantă, manifestată prin tuse uscată sau cu secreții, fără afectarea parenchimului pulmonar.

Epidemiologie și etiologie. Apariția poate fi sezonieră sau pe tot parcursul anului în funcție de distribuția pe anotimpuri a agentului etiologic: virusurile gripale A și B, rhinovirusuri, coronavirus, adenovirus, metapneumovirusul uman (hMPV), virusul sincițial respirator (VSR), chiar și enterovirusurile Echo și Coxsackie pot da inițial bronșită acută. [2,6]. În aproximativ 10% din cazuri în bronșita acută sunt implicate bacterii: *Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.*

Patogenie. Rezultă din interacțiunea organismului gazdă cu agentul etiologic, care are mecanisme individuale de patogenitate: tropism celular, efect citopatogenic, arsenal enzimatic diferit. Cel mai bine studiat a fost virusul gripal, unde leziunile broșitice arată congestie submucoasă, hemoragii cu infiltrate mononucleare, necroză epitelială. În ceea ce privește VSR, la copii cu bronșiolită acută s-a constatat prezența acestuia la nivelul epiteliului din bronșiolele terminale și secreții obstruante în lumenul acestora.

Manifestări clinice. Pe fondul unei „răceli" obișnuite cu slăbiciune musculară, congestie nazală, odinofagie, datorită afectării descendente, apar semne clinice specifice: tusea, inițial iritativă, apoi productivă, mucoasă; febra, chiar înaltă, însoțește mai ales virusurile gripale. Auscultatoriu, sunt prezente raluri bronșice, diseminate, și sibilante, mai frecvent în infecțiile produse de VSR și hMPV față de restul etiologiilor. Durata bolii este de 3-7 zile. Alți factori, precum vârsta, fumatul, statusul imun, afecțiunile concomitente, pot prelungi perioada manifestărilor.

Diagnostic. Este sugerat de tusea importantă și persistentă, apărută pe o suferință acută de căi respiratorii superioare. Contextul epidemiologic, epidemie de gripă, istoric de călătorii recente, contactul cu alți membri bolnavi în familie, poate sugera, în funcție de incubație, anumite etiologii. Anamneza și examenul clinic pot stabili prezența unor afecțiuni concomitente, ca astmul, BPCO etc., de care trebuie ținut cont în tratament. Trebuie căutate și semnele unei suprainfecții bacteriene sau unei pneumonii secundare bronșitei virale, în special în gripă, sau în prezența unor afectări disimune locale sau sistemice.

Examenele de laborator și paraclinice pot ajuta la precizarea diagnosticului. Hemoleucograma, proteina C reactivă, examinarea radiologică ajută la susținerea unei componente bacteriene primare sau secundare. [16]

Etiologia gripală poate fi precizată prin Rt-PCR în secrețiile bronșice (ca și VSR) sau serologie, prin determinarea anticorpilor specifici IgM. Alte etiologii virale sunt mai greu de diagnosticat. Mycoplasma, Chlamydia necesită evidențierea IgM specifice sau PCR; Bordetella pertussis necesită testare serologică sau Rt-PCR. [10]

Tratament. Terapia este simptomatică, cu antitusive, antiinflamatorii, decongestionante nazale, bronhodilatatoare în cazul prezenței bronhospasmului, fluide și fluidizante de secreții când este prezentă tusea productivă.

BRONȘITA CRONICĂ ACUTIZATĂ

Liliana Preoțescu

Cadru nosologic. Bronhopneumonia cronică obstructivă (BPCO) este caracterizată de diminuarea progresivă a capacității căilor aeriene pulmonare. Atât astmul, cât și bronșita cronică obstructivă sunt caracterizate de inflamația cronică a căilor aeriene, având ca rezultat o creștere a secreției de mucus. Ca răspuns la prezența acestuia, musculatura netedă a bronhiilor se contractă, fenomen numit hiperactivitatea căilor aeriene. Apar astfel obstrucția lumenului bronșic și emfizemul prin lărgirea spațiilor aeriene – acinii pulmonari, cu distrugerea parenchimului pulmonar. Toți pacienții cu BPOC au cantitate crescută de mucus intraluminal, bronhoconstricție și emfizem în proporții variabile. În aceste condiții, este afectat schimbul de gaze atât al oxigenului, cât și al CO_2, creșterea presiunii în artera

pulmonară cu hipertrofie dreaptă și insuficiență cardiacă dreaptă – cord pulmonar. VEMS este elementul de diagnostic al progresiei bolii. [15]

Factorii de risc sunt: fumatul, fumatul pasiv, poluarea dată de industrializare, noxele casnice; predispoziția genetică concurează la apariția fenomenelor caracteristice BPCO.

Exacerbările BPCO coincid cu infecțiile virale respiratorii acute (virus gripal, picornavirus, VSR).

Sputa pacienților cu BPOC este colonizată cu germeni patogeni de tipul Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae și Moraxella catarrhalis. Legătura între puseul de BPOC și bacterii este susținută și de faptul că flora identificată în episodul de acutizare este modificată și în număr mai mare față de perioada de acalmie, cu o creștere a mediatorilor inflamației: IL-6, IL-8, TNF-alfa. [13]. Terapia cu antibiotice determină o ameliorare a simptomologiei.

Diagnostic. Acutizarea se caracterizează printr-o creștere a cantității de spută, tahipnee, scăderea SaO_2, pCO_2 >40 mmHg. Evaluarea clinică prin indicele BODE: BMI, VEMS, dispneea, toleranța la efort, poate orienta rapid asupra prognosticului, recomandării de internare și a conduitei ulterioare. [5]. Examenul radiologic nu are mare valoare dacă nu arată leziuni semnificative, datorită numeroaselor comorbidități și asocierii suferinței cardiace. Examenul de spută nu s-a dovedit util în interpretare și în alegerea terapiei antibioticelor. Se recomandă efectuarea de culturi din spută în suspiciunea de Pseudomonas sau Enterobacter, sau diagnosticul gripei, al VSR, care pot beneficia de terapie țintită. [7]

Tratament. Constă în β_2-agoniști, anticolinergice bronhodilatatoare, corticosteroizi locali și sistemici, măsuri de îngrijire și reabilitare pulmonară. [3]

Decizia infecționistului este în recomandarea antibioterapiei. [4]

Antibioticele din clasa macrolidelor au efect antibacterian, inhibând sinteza de ARN bacterian, dar și efect imunomodulator și antiinflamator. [9]. Toate studiile clinice au arătat beneficiile macrolidelor în terapia puseului acut, dar și în profilaxia noilor decompensări. Albert și colab. [1] au folosit Azitromicina pentru profilaxie, dar beneficiul este în multe cazuri depășit de reacțiile adverse (prelungirea QTc, apariția rezistenței bacteriene, ototoxicitatea și numeroasele interacțiuni medicamentoase). [11]

Meta-analiza trialurilor clinice nu a demonstrat superioritatea unui antibiotic asupra altei clase. Folosirea amoxicilină/clavulanat sau amoxicilină este descurajată, datorită numerosilor germeni secretori de betalactamaze.

Sunt recomandate ca terapie de primă intenție, empiric, în funcție de antecedente, rezultate de laborator, mai ales procalcitonina, medicația concomitentă: macrolide, fluorchinolone, Biseptol, cefalosporine de

generațiile a II-a și a III-a. De preferat terapia i.v. urmată de terapia orală, după ameliorarea clinică. Durata trebuie să fie cât mai scurtă (5 zile), pentru a preveni complicațiile (diareea cu Clostridium difficile, dismicrobismul). În practică, perioada medie este între 8 și 10 zile.

În cazul unui episod gripal sau cu VSR, se recomandă terapie țintită cu Oseltamivir sau Zanamivir, respectiv ribavirină în aerosoli.

Profilaxie. Cu antibiotice, deși frecvent folosită, nu are date care să orienteze către un algoritm. Este folosită terapia zilnică sau 3 doze pe săptămână cu diverse clase de antibiotice mai sus arătate, sau o cură de 5 zile la 8 săptămâni. [12]. Beneficiile acestei abordări sunt evidente în diminuarea frecvenței episoadelor de acutizare, creșterea calității vieții, numai dacă nu apar reacții adverse care să impună oprirea lor. Vaccinarea este recomandată pentru pneumococ, gripă, Bordetella pertussis. [8,14,17]

BIBLIOGRAFIE

1. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., et al, Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2012;366:1356-98.
2. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P., et al, New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. J Med Virol 2005;75:455-462.
3. Brunton S., Carmichael B.P., Colgan R., et al, Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideine. Am J Manag Care 2004;10:689-96.
4. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600-607
5. Cote C.G., Celli B.R., BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol 2009;77:305-313.
6. Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., et al, Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med 2005;352:1749-1759.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011 (http://www.goldcopd.org/).
8. Jackson M.L., Nelson J.C., Weiss N.S., et al, Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. Lancet 2008;372:398-405.
9. Martinez F.J., Curtis J.L., Albert R., Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3:331-50.
10. McDonough E.A., Barrozo C.P., Russell K.L., Metzgar D., A multiplex PCR for detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila, and Bordetella pertussis in clinical specimens. Mol Cell Probes 2005;19:314-22.
11. Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M., Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366:1881-90.
12. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S., et al, Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Respir Res 2010;11:88.
13. Sethi S., Murphy T.F., Infection in the pathologies and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:2355-65.

14. Sumitani M., Tochino Y., Kamimori T., et al, Additive inoculation of influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent lower respiratory tract infections in chronic respiratory disease patients. Intern Med 2008;47:1189-1197.
15. Vestbo J., Prescott E., Lange P., Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1530-1535.
16. Wang J.X., Zhang S.M., Li X.H., et al, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. Int J Infect Dis 2016;48:40-45
17. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.-J., et al, Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005;353:1555-63.

BRONȘIECTAZIILE

Raluca Vasilescu

Definiție. Bronșiectaziile sunt dilatații permanente și ireversibile ale lumenului bronhiilor de calibru mediu (generație 4-8), secundare alterării structurale a peretelui bronșic asociate obstrucției bronșice distale. Pot fi localizate (70% din cazuri) sau multiple.

Istoric. Termenul de bronșiectazie a fost propus de Hasse, în 1846. [1]

Epidemiologie. Incidența reală este subestimată, fiind deseori etichetate ca bronșită cronică. Prevalența crește cu vârsta, femeile fiind mai frecvent afectate. Accesul actual facil la examinarea CT toracică a dus la identificarea de bronșiectazii la pacienți fără simptome respiratorii. [2]

Patogenie. Se dezvoltă un ciclu vicios de inflamație și infecție cu eliberare de mediatori (ex.: elastaza neutrofilică), ce produc modificări structurale parietale (distrucția de componentă cartilaginoasă, elastică și musculară) și alterări cronice ale epiteliului bronșic.

Bronșiectaziile pot fi congenitale (asociere cu bronhomalacie, traheobronhomegalie) sau dobândite secundar infecțiilor (ex., tuse convulsivă, rujeolă, tuberculoză), obstrucției bronșice prin corp străin sau tumorale, deficitelor imune, în fibroza chistică (FC), diskinezia ciliară, bronșiectaziile de tracțiune în fibrozele pulmonare. S-a semnalat asocierea bronșiectaziilor cu bolile inflamatorii intestinale, sindromul Sjögren și poliartrita reumatoidă, deficitul de alfa$_1$-antitripsină. În 25% din cazuri sunt considerate idiopatice. [2]

Anatomie patologică. Apariția bronșiectaziei presupune parcurgerea mai multor etape: îngroșarea peretului bronșic, inflamație și infiltrație cronică a mucoasei, ulcerația mucoasei, hipervascularizație, distrucție parietală, ce duc la dilatația ireversibilă a lumenului. Se pot însoți de fibroză peribronșiectatică.

După aspectul macroscopic, bronșiectaziile pot fi: cilindrice, sacciforme/chistice, moniliforme.

Clinică. Bronșiectaziile se manifestă prin tuse cronică, cu expectorație mucopurulentă, uneori hemoptizie, dureri toracice, episoade febrile, dispnee. Puseele acute infecțioase sunt însoțite de accentuarea simptomelor, cu intensificarea tusei, creșterea volumului expectorației, care este purulentă, uneori hemoptoică, alături de modificarea stării generale.

Evoluția cronică cu pusee supurative repetate poate conduce treptat la insuficiență respiratorie (în cazul formelor extinse).

Diagnostic. Este clinic, alături de gold-standardul actual – tomografie computerizată cu rezoluție înaltă (diametrul bronhiei dilatate depășește de 1,5 ori calibrul vasului de sânge adiacent, lumene bronșice vizibile în 1/3 externă a parenchimului pulmonar), care stabilește tipul, extensia și complicațiile lezionale.

Bronhoscopia decelează cauze locale (obstrucție prin corp străin sau tumoră), localizează sângerarea bronșică.

Diagnostic diferențial. *Etiologic* – detectarea deficitelor imune, dozarea alfa$_1$-antitripsinei, serologie antiaspergilară etc.

Dintre germeni, cel mai frecvent sunt implicate bacteriile, care produc frecvent o colonizare inițială și apoi își exercită complet patogenitatea (*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*), alături de *anaerobi, mycobacterii* – MAC, *M. kansasii* și *fungul Aspergillus fumigatus.*

Colonizarea cu Pseudomonas aeruginosa reprezintă un punct de cotitură nefavorabilă în evoluția bolii.

Tratament:

Tratament etiologic: conform antibiogramei efectuate pentru germenul izolat care a determinat episodul supurativ, în general cu o durată de 10-14 zile.

Tratament patogenic: un antiinflamator inhalator sistemic (CS).

Tratament simptomatic: mucolitice, bronhodilatatoare (25% din cazuri asociază hiperreactivitate bronșică).

Tratament igieno-dietetic: nutriție și hidratare adecvate. Tapotajul toracic și drenajul postural sunt foarte importante.

Tratament chirurgical: este recomandat în bronșiectaziile localizate, episoadele hemoptoice repetate cu risc vital (posibil embolizare de arteră bronșică).

Pentru prevenția exacerbărilor sunt importante sevrajul tabagic, evitarea iritanților nespecifici ai căilor respiratorii, asanarea focarelor infecțioase dentare și ORL, vaccinarea antigripală și antipneumococică. În cazurile cu exacerbări frecvente sau în cazul declinului funcțional respirator rapid, se recomandă cure antibiotice prelungite timp de 3-4 săptămâni (antibiotice p.o.) sau macrolide de 3 ori/săptămână, 3-6 luni, sau antibiotice administrate în aerosoli (toate variantele sunt discutabile). Indicațiile vor avea în vedere raportul beneficiu-risc.

Antibioterapia profilactică, în afara episodului infecțios documentat, nu mai este recomandată, datorită riscului presiunii de selecție a anumitor germeni și apariției rezistenței la antibiotice.

Profilaxie. Tratamentul corect antibiotic al infecțiilor pulmonare conduce la vindecarea corespunzătoare, cu reducerea riscului de bronșiectazii secundare infecțiilor respiratorii severe și/sau trenante.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan M. Al. (sub red.), Pneumologie. Edit. Universitară Carol Davila, București, 2008.
2. Bronchiectasis. Eur Resp Monograph. 2011 Jun;52.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. May 2015.
4. Complex Pleuropulmonary Infections. Eur Resp Monograph 2013 Sep;61.
5. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5th ed. 2015.
6. La pneumologie fondée sur les preuves. Éditions Margaux Orange, 2002.

BRONȘIOLITA ACUTĂ

Doina Anca Pleșca, Eugenia Buzoianu

Definiție. Bronșiolita reprezintă o inflamație acută a bronșiolelor, având de cele mai multe ori o etiologie virală. Cel mai frecvent agent etiologic implicat este virusul sincițial respirator. [1,2]

Această afecțiune este apanajul vârstei mici, fiind exprimată clinic, în mod caracteristic, doar la sugari și copii cu vârsta de până la 2 ani. Acest element se datorește particularităților anatomice și funcționale ale

căilor respiratorii la această categorie de pacienți care, de cele mai multe ori, dezvoltă forme severe de boală. [1,2,3,4,5]

Ghidul de Practică Clinică al Academiei Americane de Pediatrie definește bronșiolita ca *„o constelație de semne și simptome care include un prodrom viral la nivelul căilor respiratorii superioare, urmat de creșterea efortului respirator și wheezing, la copiii cu vârstă mai mică de 2 ani"*. [1,2,3,4,5]

Bronșiolita acută este o entitate diagnosticată exclusiv clinic, care are ca semn dominant wheezing-ul (respirația șuierătoare), la care se asociază mai multe semne de infecție respiratorie (tuse, rinoree, tahipnee etc.). [1,2,3,4,5]

Epidemiologie. Este cea mai frecventă formă de infecție acută respiratorie la sugari în întreaga lume, având incidență maximă la grupa de vârstă 3-6 luni. [1,2,3,4,5]

Virusul sincițial respirator (VSR) este cel mai frecvent agent infecțios implicat în etiologia bronșiolitei acute, având un vârf de incidență în perioada noiembrie – aprilie. [1,2,3]

Aproximativ 2-3% dintre sugari ajung să fie internați în serviciile de terapie intensivă, necesitând intubare și ventilație asistată. [1,2,3,4,5]

Etiologie. *Virusul sincițial respirator* este principalul agent etiologic al bronșiolitei acute, fiind responsabil de peste 50% dintre îmbolnăvirile de bronșiolită acută și de 75% dintre cazurile care se internează. 90% dintre copii sunt infectați cu virusul sincițial respirator până la vârsta de 2 ani. [1,2,3,4,5]

Se estimează că aproximativ o treime din toate cazurile de bronșiolită acută este produsă de VSR. Bronșiolita acută reprezintă principala cauză de internare în spital în țări precum SUA, Marea Britanie etc. [1,2,3,4,5]

Incubația infecției cu virus sincițial respirator este de 2-5 zile, iar virusul continuă să fie excretat în secrețiile nazale și la 6-21 de zile după debutul clinic al bolii. [1,2,3,4,5]. Din păcate, infecția cu virus sincițial respirator nu determină imunitate de durată și, în consecință, reinfecțiile survin deseori. [1,2,3,4,5]

Alte virusuri implicate în etiologia bronșiolitei sunt: *rhinovirusurile, adenovirusurile, coronavirusurile, enterovirusurile, Myxovirusurile influenzae și parainfluenzae, Metapneumovirusul, Bocavirusul.* [1,2]

În 5-15% dintre cazuri, bronșiolita acută poate să fie determinată de *Mycoplasma pneumoniae,* mai ales în cazul copiilor mai mari. [1,2,3,4,5]

Există mai mulți factori de risc pentru apariția bronșiolitei acute, astfel: vârsta <3 luni, sexul masculin, prematuritatea, dismaturitatea, nivelul socio-economic precar, frecventarea colectivității sau locuința supra-

aglomerată, fumatul pasiv, displazia bronhopulmonară, malformațiile cardiace, patologia neurologică sau malformațiile de căi respiratorii. [1,2,3]

Fiziopatologie. Bronșiolita este caracterizată prin apariția unei inflamații extensive la nivelul căilor respiratorii mici (bronhiole) asociată cu edem important al mucoasei bronșice, producție crescută de mucus, necroză a celulelor epiteliale bronșice și bronhoconstricție în grade variabile (mult mai redusă decât în astm). Toate aceste modificări contribuie la micșorarea lumenului intern al bronhiolelor, făcând dificil parcursul aerului la aceste niveluri. [1,2,3]

Virusul sincițial respirator se leagă de un receptor localizat pe celulele epiteliului bronșic, pătrunde în celule, determină lezarea celulelor epiteliale și a cililor acestora și antrenează declanșarea inflamației bronșice, cu apariția unui infiltrat limfocitar în submucoasă. [1,2,3,4,5]

Dopurile de mucus aderent se formează datorită producției crescute de mucus și descuamării celulelor epiteliale necrozate. Aceste dopuri, împreună cu edemul mucoasei și constricția musculaturii bronșice, determină obstrucție bronșică cu hiperinflație pulmonară și uneori cu atelectazie. [1]

Astfel apare la nivel pulmonar un dezechilibru între perfuzie și ventilație, conducând la instalarea hipoxemiei. [1]

Tablou clinic. Bronșiolita fiind o inflamație bronșiolară (de cauză virală), manifestările clinice sunt foarte asemănătoare cu cele care apar la copilul mare cu astm bronșic în criză. [1,2,3,4]

Elementele anamnestice și clinice reprezintă baza diagnosticului de bronșiolită acută. [1,2,3,4,5]

Afecțiunea debutează în mod tipic cu coriză, febră mică, diminuarea apetitului și uneori agitație. Ulterior asociază tuse, dispnee expiratorie cu tahipnee, wheezing și dificultăți în alimentare. [1,2,3,4,5]

Formele severe de bronșiolită acută asociază sindrom funcțional respirator de tip bronhoobstructiv cu tiraj intercostal, bătăi preinspiratorii ale aripioarelor nazale, geamăt expirator, balans toracoabdominal, expir prelungit, hipersonoritate la percuția toracelui, împingerea în jos a diafragmului cu coborârea ficatului și a splinei (fals aspect de hepatosplenomegalie), tahipnee, tahicardie, cianoză. Auscultator pot fi decelate raluri subcrepitante și/sau sibilante. [1,2,3,4,5]

Apneea apare de obicei în primele zile de boală și poate fi manifestarea clinică inaugurală, mai ales la sugarii mai mici, în primele 3 luni de viață. [1,2,3,4,5]

Examenul clinic poate decela, în plus, semnele de infecție de căi respiratorii superioare asociate cu conjunctivită acută, otită medie acută, faringită acută. [1,2,3,4,5]

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv de bronșiolită acută se bazează pe criterii epidemiologice (sezon caracteristic, vârstă etc.), anamnestice și clinice (prezența corizei, a wheezing-ului cu tahipnee și a ralurilor bronșice). [1,2,3,4,5]

Copiii cu bronșiolită acută pot să asocieze perturbări ale parametrilor vitali: polipnee, tahicardie, uneori febră, scăderea saturației în oxigen. [1,2,3,4,5]

Hipoxemia este semnalată de prezența cianozei, geamătului, dificultăților de alimentare, alterarea statusului mental. Hipoxia este cel mai bun predictor pentru severitatea bronșiolitei, aceasta corelându-se foarte bine cu gradul tahipneei. [1,2,3,4,5]

Severitatea bronșiolitei variază foarte mult de la un pacient la altul, de la minime semne de afectare respiratorie, până la apnee și insuficiență respiratorie, așa cum se poate vedea în tabelul I. [6,7]

TABELUL I Scor de severitate respiratorie (după Rodriguez-Martinez, 2017)

Scor	Frecvență respiratorie (resp./min)	Wheezing/sibilante	Alură ventriculară (bpm)	SaO_2	Utilizarea musculaturii accesorii
0	<30	Fără	<150	>95	Fără
1	30-45	Doar la sfârșitul expirului	151-160	94-95	Ușor tiraj intercostal
2	45-60	Inspirator și expirator audibil doar cu stetoscopul	161-170	90-93	Moderat tiraj intercostal
3	>60	Inspirator și expirator audibil fără stetoscop	>170	<90	Moderat tiraj intercostal și balans toracoabdominal

Secrețiile excesive din căile respiratorii superioare pot determina obstrucție importantă, mai ales la sugarii mici, cu apariția de dispnee mixtă. [1,2,3,4,5]

În formele severe de boală, datorită scăderii aportului oral și creșterii pierderii de lichide prin febră și dispnee expiratorie, copiii pot prezenta semne de deshidratare acut instalată (mucoase uscate, pliu cutanat abdominal leneș/persistent, oligurie etc.). [1,2,3,4,5]

Cele mai multe cazuri de bronșiolită acută evoluează cu o severitate ușoară sau medie și sunt autolimitate. [1,2,3,4,5]. Unii copii pot să dezvolte forme severe de boală, amenințătoare de viață. Aceste situații apar îndeosebi la pacienții care prezintă unele comorbidități, precum: prematuritate, afecțiuni pulmonare cronice, cardiopatii, sindroame de imunodeficiență, afecțiuni neuromusculare etc. [1,2,3,4,5]

Infecția cu VSR poate să determine, pe lângă manifestări pulmonare, și manifestări extrapulmonare (miocardită, otită medie, secreție inadecvată de hormon antidiuretic etc.). [1]

Investigații. Diagnosticul de bronșiolită acută nu necesită investigații paraclinice, fiind un diagnostic exclusiv clinic. În cazul în care bronșiolita acută are un caracter recurent, se impun unele investigații specifice pentru a identifica cauza repetitivității acestor episoade. [1,2,3,4]

Investigațiile paraclinice pot fi recomandate în cazul unui episod de bronșiolită acută severă. Acestea vizează exclusiv identificarea etiologiei și complicațiile posibile care pot să apară. [1,2,3,4,5]. Astfel, se determină saturația O_2 (pulsoximetria), în cazul în care copilul prezintă semne de insuficiență respiratorie acută, explorarea echilibrului acidobazic și a gazelor sanguine (mai ales pentru formele severe luate în considerare pentru intubare). [1,2,3,4,5]

Radiografia cardiopulmonară nu reprezintă o investigație de rutină, fiind rezervată doar cazurilor cu evoluție severă, complicate printr-o posibilă suprainfecție bacteriană. [1,2]

Se poate determina prin test rapid prezența antigenului virusului sincițial respirator în secrețiile nazofaringiene. [1,2,3,4,5]

În cazul în care evoluția clinică sugerează o suprainfecție bacteriană (febră, alterarea stării generale, agravarea simptomatologiei respiratorii, apariția de modificări stetacustice pulmonare etc.) se impune efectuarea unor investigații paraclinice suplimentare (hemoleucograma cu formulă leucocitară, proteina C reactivă, fibrinogen etc.). [1,2,3,4,5]

Diagnostic diferențial. Tabloul clinic de bronșiolită acută va fi diferențiat de: astm la debut prin criză de astm inaugurală, pneumonie de aspirație, pneumonie bacteriană/atipică la debut, fibroză chistică, malformații bronhopulmonare, malformații cardiace, reflux gastroesofagian etc. [1]

Tratament. În marea majoritate a cazurilor, copiii cu bronșiolită acută nu necesită internarea, aceștia prezentând forme ușoare de boală. [1,8,9,10]

Hidratarea, combaterea febrei și evitarea factorilor de risc sunt principalele măsuri recomandate. [1,8,9,10]

În cazul în care bronșiolita acută evoluează moderat-sever, principiile terapeutice vizează: menținerea hidratării, a saturației în oxigen (>90%) și ameliorarea simptomatologiei, așa cum se poate observa în tabelul II. [1,8,9,10]

TABELUL II Principiile terapeutice în bronșiolita acută

Evaluarea gradului de severitate			
	Ușoară	**Moderată**	**Severă/ Amenințătoare de viață**
Tratament			
Oxigenoterapie	Nu	Oxigen pentru a menține SaO_2 ≥95%/ameliorarea efortului respirator	Menținerea SaO_2 ≥95% Asigurarea oxigenului prin dispozitive cu flux crescut
Hidratare	Cantități mici de alimente și la intervale scurte	Cantități mici de alimente și la intervale scurte Alimentare pe sondă nazogastrică	Administrare i.v.
Investigații	Nu se recomandă	Nu se recomandă	Radiografie cardiopulmonară Dozare gaze sanguine
Reevaluare	Evaluare din oră în oră	Monitorizare continuă SaO_2 Reevaluare cel puțin la fiecare oră	Monitorizare cardiorespiratorie continuă Monitorizare SaO_2 Evaluare constantă
Răspuns slab la tratament		Reevaluare diagnostic Tratament – step up	CPAP, evaluarea necesității terapiei intensive și a intubării

Tratamentul bronșiolitei acute pornește de la evaluarea atentă a pacientului și stabilirea necesității internării în funcție de mai mulți parametri. [1,8,9,10]

Criteriile de internare în spital

Sunt reprezentate de: persistența SaO_2 <90% în aerul atmosferic, tahipnee marcată >70-80 resp./min), dispnee marcată cu cianoză, boli pulmonare cronice, malformații cardiace semnificative hemodinamic (asociate cu cianoză sau hipertensiune pulmonară), prematuritate, vârsta <3 luni, imposibilitatea menținerii stării de hidratare pe cale orală, incapacitatea părinților de a manageria boala la domiciliu. [1,8,9,10]

Internarea pacientului în secția de terapie intensivă poate fi determinată de: hipoxemie progresivă cu hipercapnie, lipsa de corectare a saturației în oxigen prin administrarea de oxigen pe mască, efort respirator din ce în ce mai accentuat, apnee, acidoză, manifestări extrapulmonare, alterarea statusului mental, situații în care pot fi necesare intubarea orotraheală și ventilația mecanică. [1,8,9,10]

În toate cazurile se recomandă plasarea copilului într-un salon aerisit, cu temperatură de confort. Se va urmări modul în care copilul se hidratează oral. Se vor recomanda mese reduse cantitativ, dar administrate la

intervale mai mici. O atenție deosebită se va acorda toaletării căilor nazale cu ser fiziologic și aspirării secrețiilor din nazofaringe. [1,8,9,10]

Oxigenoterapia se recomandă atunci când valorile SaO_2 sunt reduse (<90-94% în funcție de protocolul fiecărei clinici). Se recomandă administrarea pe mască de oxigen încălzit și umidificat cu debit de 4-8 l/minut. De precizat că în majoritatea cazurilor oxigenoterapia rămâne cea mai eficientă măsură terapeutică. [1,8,9,10]

În evoluția bolii toleranța digestivă poate să scadă, ca urmare a alterării stării generale, sindromului funcțional respirator important, a refuzului alimentar, ascensiunilor febrile etc. În aceste circumstanțe poate să apară sindromul de deshidratare acută. În această situație se recomandă administrarea de lichide cu ajutorul sondei nazogastrice sau pe cale intravenoasă. [1,8,9,10]

Terapia antivirală cu ribavirină nu se recomandă de rutină în toate cazurile de bronșiolită acută, fiind rezervată doar pacienților care asociază malformații cardiace complicate, displazie bronhopulmonară, fibroză chistică, alte pneumopatii cronice, imunodeficiențe, copii cu vârsta <6 săptămâni și alte comorbidități concomitente. [1,8,9,10]

Terapia bronhodilatatoare (beta-agoniști, bromură de ipratropiu, epinefrină racemică/adrenalină), corticoterapia (sistemică, inhalatorie), fizioterapia respiratorie sau antibioterapia nu și-au dovedit eficiența în tratamentul bronșiolitei (nu scurtează durata bolii, perioada de spitalizare, durata hipoxemiei), motiv pentru care nu se recomandă de rutină. [1,8,9,10]

Dacă terapia bronhodilatatoare s-a inițiat totuși și se constată beneficii clinice, aceasta poate fi continuată. De asemenea, se poate încerca administrarea de bronhodilatatoare inhalatorii la pacienții cu risc pentru astm (atopie sau antecedente heredocolaterale de astm la rudele de gradul I). [1,8,9,10]

Există studii care au evidențiat unele beneficii clinice ale nebulizărilor cu adrenalină, însă doar în cazul pacienților cu forme ușoare și moderate de boală, care nu necesită internare. [1,8,9,10]

Nebulizările cu soluție salină 3% sau 5% și-au dovedit, de asemenea, eficiența în tratamentul formelor ușoare și moderate, care nu necesită internare, dar nu și în cazul pacienților internați, cu forme mai severe. [1,8,9,10]

Complicații. Formele severe de bronșiolită acută se pot complica. Cele mai frecvente complicații care apar sunt: detresă acută respiratorie, bronșiolită obliterantă, insuficiență cardiacă, miocardită acută, tulburări de ritm cardiac (aritmii), complicații neurologice, suprainfecții bacteriene. [1,8,9,10]

Infecția cu adenovirus poate determina apariția bronșiectaziilor și a bronșiolitei obliterante. [1,8,9,10]

Corelația dintre infecția cu virusul sincițial respirator și astm a fost îndelung studiată de-a lungul ultimilor ani. Datele cele mai recente sugerează că infecția cu virusul sincițial respirator nu crește în sine riscul de apariție a astmului bronșic. Apariția unei forme severe de bronșiolită acută poate însă constitui un indicator de predicție privind predispoziția genetică pentru astm a copilului respectiv. [1,8,9,10]

Complicații posibile ale tratamentului sunt: barotrauma indusă de ventilația mecanică, infecțiile nozocomiale, aritmiile induse de beta-agoniști, anomaliile metabolice. [1,8,9,10].

Criteriile de externare din spital

Sunt: copilul are un aport oral adecvat, menținerea saturației oxigenului >90% în aerul atmosferic, diminuarea sindromului funcțional respirator, abilitatea aparținătorilor de a continua tratamentul la domiciliu, fără apnee în ultimele 24-48 de ore, fără patologie cardiorespiratorie subiacentă semnificativă. [1,8,9,10]

Prevenția. Prevenirea infecției cu virusul respirator sincițial presupune măsuri adecvate de igienă personală și a aparținătorilor și evitarea contactului cu persoanele infectate. [1,8,9,10]

Profilaxia activă prin utilizarea de imunoglobuline specifice anti-virus sincițial respirator administrate intravenos s-a dovedit eficientă în cazul pacienților cu risc pentru forme severe de boală. [1,8,9,10]

Palivizumab, o imunoglobulină IgG monoclonală specifică anti-virus sincițial respirator, este disponibil pentru administarea intramusculară doar la pacienții cu risc (prematuri cu displazie bronhopulmonară, pacienți cu malformații cardiace severe sau cu pneumopatii cronice) în timpul sezonului cu risc. [1,8,9,10]

BIBLIOGRAFIE

1. Maraqa N.F., Steele R.W., DeNicola L.K., Udeani J., Custodio H.T., Bronchiolitis, Updated: Aug 21, 2017. https://emedicine.medscape.com/article/961963-overview.
2. Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 8th ed. Saunders, Elsevier, Philadelphia, April 2012, ISBN: 978-1-4377-1984-0, p. 443-452.
3. Pediatric Respiratory Medicine, 2nd ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, April 2008, ISBN: 978-0-323-04048-8, p. 481-499.
4. American Academy of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, Library of Congress Control Number: 2010906482, June 2011, ISBN: 978-1-58110-492-9, MA0562, p. 378-387.
5. European Respiratory Society, Pediatric Respiratory Medicine, ERS Handbook, 1st ed. 2013, ISBN 978-1-84984-038-5, p.305-309.

6. Rodriguez H., Hartert T.V., Gebretsadik T., Carroll K.N., Larkin E.K., A simple respiratory severity score that may be used in evaluation of acute respiratory infection. In Rodriguez et al,. BMC Res Notes 2016;9:85. DOI 10.1186/s13104-016-1899-4.
7. Rodriguez-Martinez C.E., Sossa-Briceño M.P., Nino G., Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis, Paediatr Respir Rev 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.12.006, 1526-0542/© 2017 Published by Elsevier Ltd.;
8. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics 2014;134:5,e1474-e1502. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2742.
9. NSW MINISTRY OF HEALTH, Infants and Children – Acute Management of Bronchiolitis, Clinical Practice Guideline, 2nd ed. ISBN 978 1 74187 652 9. www.health.nsw.gov.au.
10. Bronchiolitis in children: diagnosis and management, NICE guideline, Published: Jun 1 2015, nice.org.uk/guidance/ng9.

PNEUMONIILE BACTERIENE

Cristina Mihaela Cismaru

În funcție de contextul apariției, pneumoniile bacteriene pot fi comunitare sau nozocomiale.

Pneumonii comunitare sunt pneumoniile dobândite în comunitate sau în primele 48 de ore de la internare.

Pneumonii nozocomiale sunt pneumoniile survenite după 48 de ore de spitalizare.

Etiologia pneumoniilor diferă în raport cu *vârsta:*

- ***Nou-născut*** – *Streptococcus* grup B, *Chlamydia trachomatis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marscescens, Klebsiella,* streptococi, *Candida.*
- ***Copil mic (<6 ani)*** – *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*
- ***Copil mare (>6 ani)*** – *Streptococcus pneumoniae.*
- ***Adolescent și adult tânăr*** – *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.*
- ***Adult >40 de ani*** – *Streptococcus pneumoniae.*
- ***Vârstnici*** – *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* bacili Gram negativi.

La persoanele imunodeprimate (transplant medular, de organ, HIV pozitiv etc.) etiologia este reprezentată de:

– Bacterii: *S. pneumoniae, H. influenzae,* bacterii Gram negative, *Nocardia asteroides, Mycobacterium tuberculosis, M. avium.*

– Fungi: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii.*

– Virusuri: *Cytomegalovirus.*

– Paraziți: *Strongyloides stercoralis.*

Etiologia se poate corela și cu *factori de risc* (după Baldwin și Reese):

– BPOC, tabagism: *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella,* bacterii Gram negative.

– Etilism cronic: *S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, M. tuberculosis,* anaerobi.

– Bronșiectazii, fibroză chistică: *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus.*

– Crescătorii de păsări: *Chlamydia psittaci.*

– Expunere la animale și păsări de fermă: *Coxiella burnetii, Francisella tularensis, Bacillus anthracis, Chlamydia psittaci.*

– Consumatori de droguri pe cale i.v.: *S. aureus, M. tuberculosis, Pneumocystis jirovecii,* anaerobi.

– Diabet zaharat: *S. pneumoniae, S. aureus.*

– Epidemie de gripă: *S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae.*

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Cristina Mihaela Cismaru

Pneumococul reprezintă o importantă cauză de morbiditate, spitalizare și deces, determinând infecții ale căilor respiratorii superioare, inferioare și infecții sistemice. În ciuda terapiei cu antibiotice corespunzătoare, infecțiile pneumococice se asociază cu o mortalitate ridicată, în special când sunt însoțite de bacteriemie.

Definiție. Pneumonia pneumococică reprezintă o inflamație exsudativă alveolară, cu debut brusc, prin febră, frison solemn, junghi toracic, tuse umedă, expectorație ruginie.

Etiologie. Pneumococul *(Streptococcus pneumoniae)* produce toxine, se replică în țesuturile sănătoase și prezintă o capsulă prin care se sustrage fagocitozei, determinând un răspuns inflamator intens din partea gazdei. S-a stabilit că există o relație directă între mărimea capsulei și virulență.

Există peste 90 de serotipuri diferite prin polizaharidul capsular. Aproximativ 40 de serotipuri sunt potențial patogene, dar la nivel regional sunt implicate sub 10 serotipuri. [1,2,4]

Epidemiologie. Pneumococul reprezintă prima cauză a pneumoniilor comunitare bacteriene (40-50%). Colonizarea faringiană este de 5-10% la adulți și 20-40% la copiii sănătoși, ea crește în sezonul rece și după infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare.

Sursa de infecție este reprezentată de persoanele bolnave sau purtătorii sănătoși, contagioși prin secrețiile respiratorii.

Calea de transmitere este aeriană (picături Flügge) sau contact direct cu obiecte proaspăt contaminate.

Contagiozitatea persistă cât timp există în secrețiile respiratorii pneumococi (aceștia dispar la aprox. 72 de ore de tratament eficient).

Incidența este mai mare în sezonul rece.

Cei mai predispuși infecției pneumococice sunt copiii și vârstnicii. Cu excepția sinuzitei, pneumococii afectează rar adultul imunocompetent și adolescentul. Prezența acestei infecții impune descoperirea unor factori favorizanți, imunodeprimanți.

Mortalitatea variază în raport cu vârsta, tipul de boală sau prezența unor tare biologice. Este foarte ridicată la pacienții splenectomizați, cei cu sicklemie, imunosupresați (HIV). Indicele de fatalitate al pneumoniei pneumococice este de 10-20%, ajungând în grupurile de risc la 50%.

Patogenie. Pneumococul aderă de celulele gazdei prin proteinele bacteriene de suprafață: adezine; ulterior se replică și este transportat în alte părți ale organismului cu mecanisme de clearance reduse, se sustrage fagocitozei și determină inflamația țesuturilor, uneori bacteriemie.

Principalii factori de patogenitate ai pneumococcului sunt: rezistența la fagocitoză (realizată prin toxine și capsula polizaharidică), activarea căii complementului (prin componente ale peretelui bacterian: acidul teichoic, polizaharidul capsular și peptidoglicanul). Alți factori de virulență sunt pneumolizina, proteina A, adezina A, autolizina, neuraminidaza, hialuronidaza. [1,2]

Mecanismele de apărare ale gazdei sunt reprezentate de reflexul epiglotic, tusea, mucusul și clearance-ul mucociliar, celulele fagocitare alveolare, anticorpii anticapsulari (apar la 5-8 zile de la debutul bolii, oferă imunitate, titrul lor este mai redus la copil datorită imaturității sistemului imun, apar și după colonizare cu pneumococ), anticorpii antipolizaharidici (apar doar după infecție), splina (este principalul organ de clearance eficient al pneumococului).

Lezarea epiteliului respirator prin infecție virală anterioară facilitează infecția bacteriană. Alte căi de invazie bacteriană pot fi: hematogenă sau bronhogenă, după depășirea barierei de apărare.

Factorii predispozanți ai infecției sunt: deficiențe ale imunității mediate umoral, primară (hipogamaglobulinemia, deficiențe selective de Ig) sau secundară (mielom multiplu, leucemia limfatică cronică – LLC,

limfoame, infecția HIV), deficiențe ale complementului, PMN reduse ca număr sau nefuncționale (alcoolism, ciroză hepatică, terapia corticoidă, insuficiență renală), clearance deficitar al pneumococului (asplenie congenitală, hiposplenie, splenectomie, sicklemie).

Alți factori: vârsta mică (sugar), malnutriția, diabetul zaharat (DZ), bolile cronice, spitalizările îndelungate, oboseala, stresul, etilismul cronic, expunerea la frig, condițiile de viață (centre de îngrijire, unități militare, închisori, centre pentru persoane fără adăpost), situații predispozante ce precedă infecția (gripa sau alte infecții virale), factori proinflamatori (fumatul, astmul bronșic, BPOC). [1,2]

Anatomie patologică. Se descriu 4 stadii ale pneumoniei pneumococice: faza de congestie, hepatizație roșie, hepatizație cenușie și, în caz de vindecare, resorbție. În primele 3 stadii apar edem marcat, infiltrat alveolar cu fibrină, hematii, pneumococi.

Tablou clinic. Incubația este de 2-3 zile.

Debutul este brusc prin: frison solemn, febră înaltă (39-40°C), transpirații, tuse inițial seacă, ulterior productivă, cu expectorație ruginie (hemoptoică), dispnee, polipnee, junghi toracic. Acestea sunt mai evidente la tineri, decât la vârstnici. Obiectiv: paloare, febră, tahicardie (90-110/minut), tahipnee (20-24/minut), semne de condensare pulmonară, cu accentuarea freamătului pectoral, matitate, suflu tubar, raluri crepitante. Herpesul simplex nazolabial este frecvent asociat pneumoniei pneumococice.

Particularități. La vârstnici, simptomele sunt șterse. Aceștia pot fi afebrili, subfebrili sau chiar hipotermici, ultima variantă fiind asociată cu o evoluție nefavorabilă și mortalitate crescută. Tot la vârstnici pot apărea letargia, obnubilarea sau coma.

La copiii mici apar simptome nespecifice (dureri abdominale, vomă, iritabilitate).

La pacienții splenectomizați evoluția este fulminantă cu șoc septic, coagulare intravasculară diseminată – CID, purpură.

La cei cu BPOC, se constată creșterea cantității de spută, ce devine mucopurulentă.

Bacteriemia apare în apoximativ 25-30% din pneumoniile pneumococice. Șocul septic apare în formele severe și este însoțit de insuficiența multiplă de organ. [1,2]

Evoluție. Prognostic. Complicații:

Evoluția este de obicei favorabilă sub terapia antimicrobiană corespunzătoare.

Prognosticul este rezervat la vârste extreme sau la asocierea factorilor de risc, ce determină o letalitate ridicată (până la 50%).

Complicația cea mai frecventă a pneumoniei pneumococice este *empiemul;* aceasta apare în 2% din cazuri. Este diferit de *pleurezia* sterilă, care are un mecanism iritativ, reactiv și apare până la 40% din cazuri; doar în 10% din aceste cazuri pleurezia este prezentă în cantitate mai mare, permițând aspirația. Când pneumococul ajunge în lichidul pleural, fie pe cale hematogenă, fie prin contiguitate pe calea limfaticelor, apare empiemul. Acesta semnifică prezența puroiului în puncția pleurală a pH-ului ≤7,1, izolarea germenilor Gram pozitivi și reprezintă indicație de drenaj cu aspirație pleurală continuă și uneori de toracotomie. Persistența subfebrilităților, a leucocitozei, după 4-5 zile de terapie antibiotică eficientă, pune problema apariției empiemului. Alte complicații: *abcedarea, sindromul de detresă respiratorie, determinări la distanță,* pe cale hematogenă.

Cele mai frecvente determinări la distanță sunt: otita medie, sinuzita, meningita pneumococică (pe primul loc la adulți), peritonita (apare mai frecvent la copii sau la femei purtătoare de sterilet), endocardita (rară – survine la organisme imunodeprimate), pericardita purulentă (este și mai rară), artrita septică, osteomielita (spondilodiscita), abcesele epidurale, cerebrale, infecțiile țesuturilor moi, în special la persoane cu boli de țesut conjunctiv sau infecție HIV.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se formulează pe criterii: *epidemiologice, clinice, paraclinice.*

Examinările paraclinice sunt:

1. Examinări nespecifice. VSH accelerată, fibrinogen crescut, proteina C reactivă (CRP) crescută. Leucocitoza >12 000/mm^3, în majoritatea cazurilor. Leucocitele pot fi normale într-o proporție semnificativă a cazurilor. Leucocite <6 000/mm^3 apar în 5-6% din cazuri și sunt factor de prognostic nefavorabil (semnifică prezența polimorfonuclearelor – PMN – la locul infecției și apar la alcoolici, malnutriți, supresia măduvei hematoformatoare). Hemoglobina este ≤10 mg/dl, în 25% din cazuri. Bilirubina totală poate crește până la 3-4 mg/dl, ca urmare a hipoxiei, inflamației hepatice. LDH poate fi crescut.

2. Examenul sputei. Pe frotiu colorat Gram, apar coci Gram pozitivi, lanceolați, capsulați, dispuși în diplo. În cultura pe mediu agar-sânge, se izolează pneumococul. Determinarea antigenului pneumococic în spută se face prin latex-aglutinare, coaglutinare. PCR (polymerase chain reaction – metoda de amplificare genică) este utilă atunci când sputa nu este de calitate. Este o metodă de excepție, care nu se folosește de rutină. [1,2]

Peste 60% dintre pacienți nu expectorează. La aceștia se poate încerca obținerea de spută prin hidratare corespunzătoare, aspirat nazotraheal (dezavantaj – contaminarea) sau provocarea tusei prin inhalarea de soluție salină hipertonă.

3. Hemocultura este pozitivă în proporții variabile, 1-15% din pneumoniile pneumococice.

4. Detectarea antigenului polizaharidic pneumococic în urină prin latex-aglutinare (pozitivă în 2/3 cazuri) sau imunelectroforeza într-o proporție și mai mare.

5. Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, utilă în cazurile cu patologie asociată, evoluție nefavorabilă.

6. Examenul lichidului pleural (biochimic, citologic, culturi).

7. Examenul radiologic. În cele mai multe cazuri de pneumonie pneumococică se evidențiază un infiltrat, ce cuprinde unul sau mai multe segmente, mergând până la un lob, sau infiltrate multiple, în bronhopneumonie. Bronhograma aerică apare într-un procent redus de cazuri și pare a fi asociată cu bacteriemia. Prezența bolii cronice pulmonare determină aspectul de „mâncat de molie", mai puțin omogen. Abcesul pulmonar de etiologie pneumococică este rar și de obicei se asociază cu etiologia anaerobă sau cu alți factori: obstrucție bronșică, neoplasm pulmonar, infarct pulmonar. Pleurezia apare până la 40% din cazuri, iar în 2% apare empiem.

8. Examenul ecografic – util în diagnosticarea pleureziei și efectuarea punctiei ecoghidate.

9. CT, RMN toracice nu se folosesc de rutină; sunt utile pentru diagnostic diferențial.

10. Biopsia pulmonară – metodă de excepție, rezervată cazurilor dificile, cu evoluție nefavorabilă.

11. Probele funcționale respiratorii – utile în diagnosticul diferențial cu astmul bronșic.

Diagnosticul diferențial se face cu: *atelectazia pulmonară* (determinată de aspirația unui corp străin, neoplasm bronșic), *embolismul pulmonar* (presupune existența factorilor favorizanți, D-Dimeri crescuți), *pleurezia masivă, abcesul pulmonar, chistul hidatic pulmonar, neoplasmul pulmonar, alte etiologii (bacteriene, fungice).*

Tratament. Streptococcus pneumoniae reprezintă cauza majoră a pneumoniilor acute comunitare. Severitatea acestora depinde de o serie de factori; pe baza acestora se decide dacă pacientul poate fi tratat în ambulator sau va fi spitalizat (algoritmul se poate aplica și în alte etiologii ale pneumoniilor comunitare). [1,2]

Factorii de prognostic, după Points, sunt:

1. vârsta – se acordă pentru fiecare an de viață 1 punct, se scad 10 puncte pentru sexul feminin; se exclud din această categorie persoanele peste 50 de ani;

2. *comorbiditățile:* neoplazii (+30 p), hepatopatii(+20 p), insuficiență cardiacă (+10 p), boli cerebrovasculare (+10 p), boli renale (+10 p);

3. *examenul obiectiv:* alterarea statusului mental (+20 p), pulsul ≥125/min (+20 p), frecvența respiratorie ≥30/min (+20 p), TAS <90 mmHg (+20 p), temperatura <35°C sau >40°C (+15);

4. *date de laborator și radiologice:* pH arterial <7,35 (+30 p), ureea serică ≥30 mg/dl (+20 p), Na seric <130 mEg/dl (+20 p), glicemia ≥250 mg/dl (+10 p), hematocrit <30% (+10 p), PO_2 <60 mmHg (+10 p), pleurezia (+10 p).

Vârsta <50 de ani + absența bolilor coexistente + absența anomaliilor la examenul fizic => Clasa I.

Vârsta >50 de ani sau prezența unei boli coexistente sau a unei anomalii la examenul fizic => Clasele II-V.

Clasele I și II au ≤70 de puncte; III între 71-90 de puncte; IV între 91-130 p; V >130 p.

Rata mortalității pentru clasele I, II și III este <1%; IV-9,3% și V-27%.

Mortalitatea este similară pentru primele trei clase, fie că pacienții sunt tratați în ambulator sau în spital.

Alt algoritm în favoarea spitalizării CURB-65: alterarea statusului mental, frecvența respirațiilor peste 30/min, temperatura peste 40°C sau sub 35°C, TA diastolică sub 90 mmHg, alura ventriculară peste 125/min, vârsta peste 65 de ani, prezența comorbidităților și a factorilor favorizanți ai infecției. [3]

Terapia etiologică:

Principii. Penicilina administrată în doze mari și betalactaminele sunt eficiente în terapia pneumoniei pneumococice comunitare. Nu există date în literatură care să coreleze mortalitatea prin pneumonia pneumococică cu rezistența la penicilină.

Opțiunile terapeutice pentru pneumococul sensibil la penicilină (CMI ≤2 μg/ml): penicilina G (doză mare – 12 mil U.I./zi), ampicilina, amoxicilina, cefalosporinele generația a III-a, macrolidele, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMZ), clindamicina.

Opțiunile terapeutice pentru pneumococul rezistent la penicilină sunt: chinolonele respiratorii (moxifloxacin, levofloxacin), cefalosporinele generația a III-a, vancomicina. Pentru alergici la clasele menționare: linezolid.

Amoxicilina este activă împotriva pneumococului sensibil sau intermediar sensibil la penicilină.

Betalactaminele cu inhibitori de betalactamază nu sunt superioare betalactaminelor în pneumonia pneumococică. [8]

Azitromicina, deși eficientă, nu se recomandă ca monoterapie de prima intenție, datorită nivelurilor serice reduse.

Nu se utilizează în terapia infecțiilor pneumococice: ciprofloxacin sau ofloxacin, datorită activității lor antipneumococice reduse. Levofloxacin și sparfloxacin prezintă o activitate antipneumococică bună, iar moxifloxacin este cea mai activă chinolonă pe pneumococ, cu penetrație tisulară pulmonară, excelentă. Fluorochinolonele respiratorii au eficacitate comparabilă cu betalactaminele. Un dezavantaj este rezistența care se dezvoltă rapid. Nu se recomandă inițierea terapiei cu fluorochinolone dacă pacientul a primit recent o chinolonă pentru o altă infecție.

Criterii de schimbarea terapiei parenterale cu terapia antibiotică p.o.: normalizarea leucocitelor, normalizarea temperaturii la două determinări efectuate la 16 ore interval, ameliorarea tusei și dispneei.

Menținerea febrei după 3-5 zile de terapie antibiotică semnifică evoluția nefavorabilă și posibila complicație de tip empiem. [2]

Durata terapiei: minimum 5 zile, în medie 7 zile (până la obținerea a 3-5 zile de afebrilitate). În cazul terapiei eficiente afebrilitatea apare după primele 48 de ore de tratament. [2]

Terapia patogenetică – cortizon (HHC, dexametazonă), în formele severe.

Terapia simptomatică – antipiretice, mucolitice.

Profilaxie. ***Nespecifică:*** evitarea aglomerării în spații închise, creșterea rezistenței nespecifice (prin odihnă, alimentație corespunzătoare), prevenirea bolilor cronice, a infecțiilor virale respiratorii ce scad rezistența organismului.

Specifică: vaccinul antipneumococic, ce conține 23 de antigene polizaharidice, previne în peste 60% apariția pneumoniilor severe.

S-a constatat că vaccinarea antigripală asociată cu cea antipneumococică, la persoanele peste 65 de ani, imunocompetente, dar cu afecțiuni respiratorii cronice are un efect sinergic.

BIBLIOGRAFIE

1. Tan J., File T., Infectious Diseases, 2nd ed. 2008, p. 450-479.
2. Mandell G., Bennett G.L., Dolin R., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, Cap 64, p. 891-916; Cap 200, p. 2623-42.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 41st ed. 2011, p. 34-37,74.
4. Marrie T., Poulin-Costello M., Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. Resp Med 2005;99:60.
5. IDSA and ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Thoracic Society (ATS). Clin Infect Dis 2007;44:S27-S72.
6. PIDS and IDSA Clinical Practice Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 Months of Age. Clin Infect Dis 2011 Aug.

7. CDC and HICPAC Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2004;53:1-36.
8. Chiotan M., Aramă V., Infecțiile de tract respirator inferior, clinică, diagnostic și tratament. Edit Info-Medica, 2004, Cap. 7, p. 75-139.
9. PPSV Vaccine Information Statement, Adult Immunization Schedule, and the ACIP Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines, Sep 2010.

PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Cristina Mihaela Cismaru

Etiologie. Unele tulpini de *Haemophilus influenzae (Hi)* posedă o capsulă polizaharidică, pe baza căreia sunt clasificate în 6 tipuri (a-f). Cea mai virulentă tulpină este *H. influenzae* tip b *(Hib)*. Ea se asociază cu severitate și invazivitate, determinând bacteriemie, meningită, celulită, epiglotită, artrită septică, pneumonie și empiem. Tulpinile încapsulate, netipabile cauzează mai ales infecții ale mucoaselor: conjunctivită, otită medie, bronșită, pneumonie, determină mai rar și infecții invazive. [1,2]

Epidemiologie. *Sursa de infecție.* Portajul nazofaringian de *Hib* este de 2-4% la copii între 2 și 5 ani și extrem de redus la adult. *H. influenzae* netipabil *(Hin)* colonizează până la 80% din populație.

Transmiterea se realizează direct pe cale aeriană, prin picături nazofaringiene. Prezența infecției virale concomitente, precum și un inocul mare potențează infecția.

Receptivitatea. Infecția cu Hib afectează în special copiii sub 5 ani. Peste această vârstă infecțiile cu *Hib* sunt rare, rămânând susceptibile doar persoanele cu imunodeficiențe. Pneumonia cu *Hib* apare la copii între 4 luni și 4 ani, în sezonul rece. Infecția cu *Hin* poate surveni la orice vârstă. [1,2]

Patogenie. Colonizarea căilor respiratorii superioare, favorizată de adezine și de fimbrii, este urmată de invadarea submucoasei nazofaringiene și penetrarea în sânge, cu însămânțarea altor situsuri. În pneumonii, bacteria ajunge prin contiguitate din căile respiratorii superioare spre cele inferioare.

Apărarea organismului se realizează prin anticorpii anticapsulari, complement (C2, C3b) și fagocitoză.

Factorii de patogenitate sunt: capsula polizaharidică, prin care *Hib* se sustrage fagocitozei, și lipidul A cu rol de endotoxină.

Factorii favorizanți sunt: infecția virală respiratorie anterioară, tabagismul cronic, corpii străini, substanțele iritante ale mucoasei respiratorii, iar pentru *Hib*, asplenia, splenectomia, sicklemia, infecția HIV. [1,2]

Tablou clinic. Pneumonia cu *Hib* nu diferă clinic de pneumoniile de alte etiologii; totuși, s-a constatat un debut mai insidios, asociat cu febră și tuse cu expectorație mucopurulentă. Frecvent se asociază pleurezia.

Hin este cel mai frecvent agent etiologic, după *Streptococcus pneumoniae*, în etiologia pneumoniei acute comunitare. Este implicat în etiologia pneumoniei apărute la pacienții vârstnici, la cei cu infecție HIV, în exacerbările BPOC care evoluează cu subfebrilități, accentuarea tusei, expectorație mucopurulentă, dispnee. [1,2]

Complicații. Complicațiile cele mai frecvente sunt pleurezia și pericardita. Alte complicații posibile sunt meningita și otita.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii *epidemiologice, clinice* și *paraclinice.*

Examinări paraclinice. Izolarea agentului patogen din situsuri sterile: lichid pleural, sânge, confirmă diagnosticul; izolarea din nazofaringe nu are relevanță, deoarece infecția nu poate fi diferențiată de contaminare, portajul nazofaringian fiind ridicat în populația sănătoasă.

Identificarea Hi în spută va fi evaluată datorită riscului de contaminare cu Hi din nazofaringe; diagnosticul etiologic este cert dacă sputa este obținută prin bronhoscopie sau prin aspirație transtraheală, când riscul de contaminare este redus.

Detectarea antigenului capsular se face din ser, lichid pleural, pericardic prin imunelectroforeză, latex-aglutinare sau ELISA.

Infecția bacteriană este confirmată prin prezența reactanților de fază acută: VSH accelerată, leucocitoză cu neutrofilie, CRP crescută.

Radiografia toracică evidențiază pleurezie și pericardită în aproximativ 50% din cazuri, în infecția cu *Hib*, în timp ce în infecția cu *Hin* apar infiltrate alveolare nodulare sau lobare.

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte pneumonii bacteriene. [1,2]

Tratament. *Tratament etiologic:* Hi este natural rezistent la lincosamide și inconstant sensibil la aminopeniciline, TMP-SMZ și tetraciclină. [8]. Pentru tulpinile nesecretoare de β-lactamaze se pot folosi *ampicilină* i.v., *amoxicilină* p.o., *trimetoprim-sulfametoxazol, azitromicină, claritromicină, doxiciclină,* în situații neamenințătoare de viață. În cazul tulpinilor secretoare de β-lactamaze, se folosesc *amoxicilină-clavulanat, cefalosporine* orale de generațiile II și III, cefalosporine parenterale de generația a III-a, *fluorochinolone*. Durata tratamentului este de 7-14 zile, în raport cu evoluția clinică și radiologică. [4,5,6,7]

Profilaxie. *Chimioprofilaxie.* În absența unei imunizări active, vaccinale, contacții familiali ai celor cu infecție cu Hi, ***cu vârsta sub 4 ani,*** prezintă un risc mare de infecție. Pentru a eradica portajul de Hi și a evita infecția, se recomandă terapia cu rifampicină 20 mg/kg corp/zi (maxim 600 mg/zi), p.o., 4 zile. Vaccinarea poate avea eficiență redusă la persoanele imunodeprimate. [3]

Profilaxia specifică prin vaccin. Conform unor studii efectuate în SUA, unde vaccinarea a fost introdusă în 1985, incidența anuală a infecției cu *H. influenzae,* pentru perioada 1989-2008, la populația generală, a scăzut de la 4,39 la 1,55 cazuri la 100 000 de locuitori, iar pentru copii sub 5 ani, de la 37,18 cazuri la 100 000 de copii, în 1989, la 3,09 cazuri la 100 000 de copii în 2008. [9]

BIBLIOGRAFIE

1. Tan J., File T., Infectious Diseases, 2nd ed. 2008, p. 450-479.
2. Mandell G., Bennett G.L., Dolin R., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, Cap. 64, p. 891-916; Cap. 225, p. 2911-19.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 41st ed. 2011, p. 34-37, 74.
4. Marrie T., Poulin-Costello M., Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. Resp Med 2005;99:60.
5. IDSA and ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Thoracic Society (ATS). Clin Infect Dis 2007;44:S27-S72.
6. PIDS and IDSA Clinical Practice Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 Months of Age. Clin Infect Dis 2011 Aug.
7. CDC and HICPAC Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2004;53:1-36.
8. Chiotan M., Aramă V., Infecțiile de tract respirator inferior, clinică, diagnostic și tratament. Edit. Info-Medica, 2004, Cap. 7, p. 75-139.
9. Hand L., Vaccine Use Lowers *H influenzae* Burden. Clin Infect Dis. 2011;53:1230-1236.

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Cristina Mihaela Cismaru

Etiologie. Stafilococul auriu *(Staphylococcus aureus)* prezintă un perete celular cu două componente importante (peptidoglicanul și acidul teichoic), o capsulă polizaharidică și mai multe enzime (coagulaza, catalaza, hialuronidaza, betalactamaza) implicate în patogeneza infecției.

Epidemiologie. Peste 25% din copii sunt purtători nazali de S. aureus; la adulți portajul ajunge la 20-40%. Aproximativ 20% din populație va prezenta portaj prelungit de stafilococ, 60% intermitent, iar 20% nu vor fi colonizați niciodată. Se descrie de asemenea și portaj vaginal, perineal și rectal.

Factorii de risc pentru colonizare sunt: munca în sectorul sanitar, DZ insulino-necesitant, insuficiența renală cronică (IRC) tratată prin hemodializă sau dializă peritoneală, utilizatorii de droguri i.v., boli dermatologice, HIV pozitivi.

Patogenie. Colonizarea nazofaringelui impune inițial aderarea mediată de acidul teichoic, urmată de invazia prin epiteliul nazofaringian. Organismul reacționează prin prima linie de apărare: PMN și macrofage, urmată de opsonizarea, vacuolizarea stafilococilor și distrugerea lor.

Tablou clinic. Infecția pulmonară se realizează fie prin aspirație, fie prin diseminare hematogenă.

Pneumonia prin inhalare – de obicei urmează după gripă. Inițial, nu există date clinice sau radiologice relevante pentru pneumonia stafilococică; aceasta se poate prezenta ca o pneumonie lobară, abces sau infiltrate multiple. Elementele sugestive pentru etiologia stafilococică sunt: prezența factorilor predispozanți, abcedarea, apariția empiemului, lipsa răspunsului terapeutic ce vizează etiologia pneumococică. Examenul de laborator se face cu izolarea stafilococului din spută, empiem sau hemocultură.

La copii apar febra înaltă și tusea seacă, datele examenului obiectiv pot fi inițial sărace, ulterior radiologic apar modificări caracteristice.

S. aureus este frecvent izolat din secrețiile bronșice ale pacienților cu fibroză chistică, la pacienții HIV pozitivi, secundar infecției cu *Pneumocistis jirovecii*, sarcomului Kaposi, la consumatorii de droguri i.v.

Pneumonia hematogenă – este determinată de material infecțios embolic provenind din sistemul venos (abord venos prelungit/cateter, consum de droguri i.v.), vegetație pe valva tricuspidă. Examenul obiectiv evidențiază infecții cutanate, flebită septică, endocardită pe valvă tricuspidă, afectare bilaterală. Radiologic apar infiltrate multiple diseminate în ambii câmpi pulmonari.

Empiemul – apare în 1/3 cazuri, prin extinderea loco-regională de la un abces sau pneumonie. Clinic, apar durere toracică, febră, dispnee, tahicardie și semne de revărsat pleural.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv este sugerat de teren, factori favorizanți, metode imagistice: radiografia, ecografia, CT toracică, și este confirmat de examenul bacteriologic al sputei sau lichidului pleural.

Date radiologice relevante: pneumatocele (bule cu/fără nivel lichidian, ce se pot rupe determinând pneumotorax), opacități multiple diseminate în ambii câmpi pulmonari, piotorace, empiem.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte *etiologii bacteriene nespecifice ce determină abcedare, TBC, infecții fungice pulmonare, determinări metastatice.*

Evoluție. Prognostic. Complicații:

Evoluția este severă, în absența unei terapii corecte.

Prognosticul depinde de severitatea infecției și de factorii de teren, dar, în general, este favorabil în condițiile unei terapii corespunzătoare.

Complicațiile pot fi *pulmonare* (empiem, piopneumotorax, abcese pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută) sau *extrapulmonare* (șoc septic, endocardită, pericardită, meningită, osteomielită).

Tratament. Internarea este obligatorie, datorită formelor severe și implicării în general a organismelor imunodeprimate.

Etiologic – în infecțiile cu S. aureus meticilin-sensibil *(MSSA)* se administrează peniciline antistafilococice: oxacilină 2 g i.v., la 4 ore interval, iar pentru S. aureus rezistent la meticilină *(MRSA)*, vancomicină 1 g, i.v., la 12 ore, sau linezolid 600 mg, i.v., la 12 ore, tigecyclină 100 mg, i.v., doza inițială, urmată de 50 mg la 12 ore. Tratamentul durează 21-28 de zile, iar în pneumonia abcedată 42 de zile. Empiemul impune drenaj, cu aspirație continuă, uneori toracotomie.

Patogenetic – corticosteroizi (în formele severe).

Simptomatic – antipiretice, antialgice.

Profilaxia infecțiilor cu S. aureus se realizează prin măsuri de igienă ce impun: spălarea frecventă a mâinilor personalului medical, schimbarea mănușilor (mănuși curate), dezinfecția cu clorhexidină și iodofor a mâinilor, eliminarea portajului nazal prin terapie locală intranazală, cu mupirocin 2% unguent, ce se aplică de 2 ori/zi, 5 zile, fiind util atât pentru portajul de MSSA, cât și de MRSA. [1,2,3]

BIBLIOGRAFIE

1. Tan J., File T., Infectious Diseases, 2nd ed. 2008, p. 450-479.
2. Mandell G., Bennett G.L., Dolin R., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, Cap. 64, p. 891-916; Cap. 195, p. 2543-78.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 41st ed. 2011, p. 34-37, 74.

PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Cristina Mihaela Cismaru

Etiologie. Epidemiologie. Folosirea pe scară largă de antibiotice cu spectru larg la pacienții spitalizați a condus la creșterea portajului de Klebsiella și, ulterior, dezvoltarea unor tulpini multirezistente, producătoare de β-lactamaze cu spectru extins extrem de virulente. Poate coloniza tegumentul, faringele și tractul gastrointestinal uman (în special la persoanele tarate, vârstnici), determinând: infecții de tract urinar, pneumonie, bacteriemie. Colonizarea este asociată cu intubația endotraheală, cateterizarea venos centrală și urinară, imunodepresia și utilizarea anterioară a terapiei antibiotice.

Persoanele tarate susceptibile la infecție sunt: pacienții din secțiile de ATI, alcoolicii, cei cu diabet zaharat, hepatopatii cronice, boli pulmonare cronice, imunodeprimați.

Este implicat frecvent în etiologia pneumoniilor nozocomiale.

K. pneumoniae ajunge în parenchimul pulmonar prin aspirația secrețiilor nazofaringiene. [1,2,3]. Sunt patogeni oportuniști, principalul rezervor de infecție fiind reprezentat de tractul gastrointestinal al pacienților și mâinile personalului medical.

Patogenie. Membrii genului Klebsiella exprimă 2 tipuri de antigene pe suprafață: antigenul O, care este un lipopolizaharid, și antigenul K, un polizaharid capsular, ambele contribuind la patogenitate.

Tablou clinic. Este cu debut brusc, cu febră înaltă, frisoane, tuse cu expectorație gelatinoasă, hemoptoică, abundentă. Semnele clinice sunt frecvent cele ale unei bronhopneumonii sau pneumonii de lob superior, cu tendință la abcedare.

Radiologic apare imaginea unui „bloc pneumonic", în special situat în lobii superiori, cu tendință la abcedare și necroză, cu zone de clarifiere în interior.

Paraclinic apare un sindrom inflamator biologic cu VSH accelerată, leucocitoză, neutrofilie, fibrinogen și CRP crescute. Confirmarea etiologiei se face prin izolarea bacteriei din hemocultură, spută, lichid pleural, lichid de lavaj bronhoalveolar.

Evoluția este severă, mortalitatea ridicată, până la 50%.

Complicațiile sunt: abcesul pulmonar, empiemul, șocul infecțios. [1,2,3]

Tratament. Tratamentul antibiotic se face cu cefalosporine de generația a III-a, de tipul *ceftriaxonă, cefotaxim,* asociate cu *aminoglicozide,* pentru tulpinile nesecretoare de betalactamaze. Alternative terapeutice pentru tulpinile secretoare de betalactamaze sunt *carbapenemii (imipenem, meropenem)* sau *fluorochinolone* respiratorii. Chinolonele sunt utile la persoanele alergice la betalactamine. Durata terapiei este de 21 de zile. Dacă evoluția este nefavorabilă, trebuie exclusă prin CT toracică o complicație de tip empiem, abces, care impun drenaj. [4,5,6]

BIBLIOGRAFIE

1. Tan J., File T., Infectious Diseases, 2nd ed. 2008, p. 450-479.
2. Mandell G., Bennett G.L., Dolin R., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, Cap. 64, p. 891-916.
3. Marrie T., Poulin-Costello M., Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. Resp Med 2005;99:60.
4. IDSA and ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Thoracic Society (ATS). Clin Infect Dis 2007;44:S27-S72.
5. PIDS and IDSA Clinical Practice Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age. Clin Infect Dis 2011 Aug.
6. CDC and HICPAC Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 2004;53:1-36.
7. Gilbert D.N., Moellering R.C., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 41st ed. 2011, p. 34-37, 74.

PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Cristina Mihaela Cismaru

Etiologie. Din cele 16 serogrupuri de *Legionella pneumophila,* serogrupurile 1, 4 și 6 determină 90% din pneumoniile cu această specie [1,2]. Produce o betalactamază și este rezistentă la peniciline, cefalosporine, aminoglicozide.

Epidemiologie. Pneumonia cu L. pneumophila (boala legionarilor) este larg răspândită pe toate continentele. Apare sporadic în tot timpul anului, mai frecvent vara și toamna, sau în focare epidemice (hoteluri, spitale). Legionella pneumophila este răspândită în natură în apa din bazine, lacuri, apa din conducte și din instalații de încălzire/răcire din clădiri (hoteluri, spitale etc.), aparatura ce folosește apa (umidificatoare, nebulizatoare); este rezistentă la clorinare și la temperaturi înalte.

Rezervorul de germeni este reprezentat de apă și solul umed; se multiplică în apa potabilă și călduță. Uneori boala are caracter nozocomial [10], apărând în spitale cu igienă deficitară sau cu instalații defecte de climatizare a aerului. [1]

Transmiterea se face pe cale aeriană prin aerosoli contaminați cu germeni proveniți din apa de la robinet, apa de la duș sau prin aerul contaminat din cauza unor instalații defecte de aer condiționat.

Receptivitatea este generală și este legată de factori favorizanți: vârsta (înaintată), boli respitatorii cronice, fumat, neoplazii, alte stări de imunodeficiență (transplant). [6]. Poate fi considerată boală profesională, fiind predispuși cei care lucrează în construcții, laboratoare. Boala apare mai ales la vârstnici și la persoane cu imunitatea scăzută. De regulă, infecția evoluează sporadic, dar izbucnirile epidemice pot fi oricând o amenințare.

Patogenie și anatomie patologică. Infecția se produce prin inhalare și probabil microaspirația bacteriei în plamân, respectiv în bronhiolele terminale și alveole, determinând focare de bronhopneumonie fibrinopurulentă, conținând leucocite polimorfonucleare, macrofage, țesut necrotic și germeni. Rezultatul infecției depinde atât de proprietățile de virulență ale agentului patogen, cât și de organismul gazdă (imunocompetența sa). Legionella pneumophila acționează prin echipament enzimatic și toxic (posedă o endotoxină, o hemolizină, o limfocitotoxină și enzime extracelulare), determinând la nivelul plămânului necroza epiteliului alveolar. La cei imunodeprimați se pot constitui abcese. Fiind un germen intracelular, se sustrage acțiunii antibacteriene a anticorpilor, complementului și altor factori serici. În apărarea gazdei pare să intervină imunitatea mediată celular ca primă linie, la fel ca în cazul celorlalți patogeni intracelulari. Are loc o proliferare limfocitară cu hipersensibilizare de tip întârziat, proliferarea mononuclearelor, cu producție de citokine, acțiunea celulelor NK. [3,4,11]. Rolul polimorfonuclearelor este neclar în apărarea gazdei. Neutropenicii nu au o predilecție pentru infecția cu Legionella pneumophila, boala fiind însă mai frecventă la persoanele imunodeprimate (transplantați, tratament cu corticosteroizi, malignitate asociată cu deficit sau disfuncție a monocitelor).

Tablou clinic. Pneumonia este manifestarea clinică majoră a infecției cu Legionella pneumophila; debutează ca o gripă, ulterior evoluând sever cu aspectul unei afecțiuni multisistemice. [1,5,6]

Incubația este 2-10 zile, în medie de 5-6 zile.

Debutul este subacut, cu: febră, frisoane, astenie, tuse seacă, mialgii, artralgii, senzație de rău.

Perioada de stare se caracterizează prin agravarea stării generale, febră, cefalee, manifestări respiratorii: dureri toracice, junghi toracic, tuse cu expectorație mucopurulentă sau hemoptoică, dispnee, semne de bloc

pneumonic, pleurezie. Caracteristice sunt sindromul diareic (40% din cazuri), bradicardia (2/3 din cazuri), tulburările de conștiență, semnele de insuficiență sistemică (respiratorie, mai ales, cardiacă, renală, hepatică). Obiectiv se constată raluri crepitante diseminate și doar în 25% din cazuri sindrom de condensare. Examenul radiologic relevă infiltrat imprecis delimitat unilateral, apoi bilateral, în lobii inferiori, ce evoluează rapid. [1]. Examinările de laborator evidențiază existența multiplelor disfuncții organice nespecifice (hepatice, renale, respiratorii, diselectrolitemice, hematologice, cardiace), sindrom inflamator intens, coagulare intravasculară diseminată.

Evoluție. Este severă, prin insuficiență respiratorie acută, insuficiență renală, stare de șoc; fără o terapie adecvată, decesul survine în 15-20% din cazuri.

Complicații. Pot să apară: pleurezii, insuficiență renală, abcese cu diferite localizări [5,12], anemie, purpură trombocitopenică, erupții cutanate.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv are în vedere datele clinice și epidemiologice, respectiv aspectul de pneumonie gravă, cu afectare sistemică (multiorganică), la persoane cu factor de risc. [6]. Diagnosticul este confirmat prin [5,6,7,8]: determinarea anticorpilor (Ac) specifici prin imunofluorescență indirectă, hemaglutinare, ELISA etc., cu titru de 4 × mai mare la interval de 3 săptămâni, sau titru unic minim de 1/128; determinarea antigenelor (Ag) specifice prin imunofluorescență directă (spută); determinarea Ag solubil din urină prin RIA sau ELISA; tehnici moleculare pentru detectarea de ARN-r (în spută).

Cultura, pe medii speciale (CYE, BCYE, Mueller-Hinton), se pozitivează greu.

Diagnosticul diferențial se face cu alte pneumonii: bacteriene, atipice (virale, cu Mycoplasma, febra Q, psittacoza); în debutul bolii pot intra în discuție: gripa, febra tifoidă, leptospiroza.

Tratament. Legionella pneumophila este un patogen intracelular, de aceea trebuie alese antibiotice cu o bună pătrundere intracelulară. [1,13]. Antibioticele active pe Legionella pneumophila sunt: macrolidele (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina), fluorochinolonele (ciprofloxacin, pefloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin), rifampicina, cotrimoxazolul, doxiciclina. [14]. Sunt de preferat macrolidele (mai ales azitromicina) și fluorochinolonele (mai ales la cei cu transplant care primesc ciclosporină). În formele medii de boală, la pacienți imunocompetenți (nespitalizați), durata tratamentului este de 7-10 zile în cazul fluorochinolonelor, respectiv 14-21 de zile în cazul doxiciclinei și macrolidelor (mai puțin în cazul azitromicinei, care se administrează timp de

3-5 zile). În pneumonia severă și la pacienții cu teren imunosupresat, antibioticele se administrează 7-10 zile în cazul azitromicinei, în asocierea de eritromicină (4 g/zi i.v. 3-7 zile, apoi 2 g/zi până la 21 de zile) și rifampicină (300-600 mg × 2/zi p.o. 5 zile), iar fluorochinolonele 10-14 zile.

Pe lângă tratamentul etiologic, este necesar cel de susținere al funcțiilor vitale: reechilibrare hidro-electrolotică, oxigenoterapie și respirație asistată, dializă în insuficiența renală acută, combaterea șocului.

Profilaxie. Nedemonstrându-se contagiozitatea bolii, nu sunt necesare măsuri speciale de izolare a bolnavilor sau suspecților. Profilaxia primară presupune un control al rezervoarelor hidrice (umidificatoare, instalații centrale de aer condiționat, dușuri, condensatoare prin vaporizare) [15,16], asigurarea unei clorinări corecte a apei sau încălzirea acesteia la 70 de grade C în cazul rețelelor de distribuție a apei calde. [9,10]

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Yu V.L., Legionella pneumophila (Legionnaires Dieases). In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R, Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000;221:2424-31.
2. Ragull S., et al, Divrersity of Legionella pneumophila in cooting towers: coculture kinetics and virulence studies. Enferm Infect Microbiol Clin 2011 May;29(5):334-8. doi: 10.1016/j.eimc.2010.12.012.
3. Luo Z.Q., Legionella secreted effectors and innate immune responses. Cell Microbiol 2012 Ian;14:19-27. doi: 10.1126/j.1462-5822.2011.01713.x.
4. Fontana M.F., Vance R.E., Two signal models in innate immunity. Immunol Rev 2011 Sep;243(1):26-39. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01037.x.
5. Feruffino E., et al, Empyema caused by Legionella pneumophila. Arch Broconeumol 2011 Dec 5.
6. Nishyama A., et al, Four cases of respiratory infection caused by Legionella pneumophila serogrup 3. Kansenshogaku Zassi 2011 Jul;85(4):373-9.
7. Helbig J.H., et al, Legionella pneumophila urinary antigen subtyping using monoclonal antibodies as a tool for epidemiological investigations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Nov 26.
8. Kavanami T., et al, Diagnosis of fulminant pneumonia caused by Legionella pneumophila serogroup 8 with the sequence analysis of the 16S rRNA. Tohoku J Exp Med 2011;225(1):65-9.
9. Cristino S., et al, Plan of control of Legionella infectious in long term care facilities: rol of environmental monitoring. Int J Hyg Environ Health 2011 Sep 16.
10. Sarjomaa M., et al, Prevention of Legionnaeres disease in hospitals. Tidsskr Norlaegeforen 2011 Aug;23;131(16):1554-7.
11. Massis L.M., Zamboni D.S., Innate Immunity to Legionella pneumophlila. Front Microbiol 2011;2:109.
12. Samuel V., Bajwa A.A., Cury J.D., First case of Legionella pneumophlila native valve endocarditis. Int J Infect Dis 2011 Aug;15(8):e576-7.
13. Yu L.L., et al, Activity of macrolides and fluoroquinolones against intracellular Legionella pneumophila. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2011 Jun;34(6):409-12.
14. Varner T.R., et al, Role of rifampin-based combination therapy for severe community-acquired Legionella pneumophila pneumonia. Ann Pharmacother 2011 Jul;45(7-8)967-76.
15. Farhat M., et al, Chemical disinfection of Legionella in hot water system biofilm: a pilot scale 1 study. Water SciTechnol 2011;64(3):708-14.
16. Guzard C., Low E., Legionella infections and travel associated legionellosis. Travel med Infect Dis 2011 Jul;9(4):176-86.

PNEUMONIA CU ALȚI BACILI GRAM NEGATIVI

Cristina Mihaela Cismaru

Alți bacili Gram negativi, ca: *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli, Acinetobacter,* prezintă deseori rezistență multiplă la antibiotice și determină în general pneumonii nozocomiale, la persoane imunodeprimate, cu durată lungă a spitalizării (peste o săptămână), cu ventilație asistată. Pneumonia comunitară cu *Pseudomonas* spp. apare frecvent la pacienții cu fibroză chistică. Sunt agenți etiologici cu rezistență multiplă la antibiotice.

La pacienții cu respirație asistată, mecanismul este acela de aspirare a microbilor din cavitatea bucală, pe care aceștia o colonizează. Un alt mecanism este cel de însămânțare a plămânului, secundar unei bacteriemii, la pacienții neutropenici, secundar chimioterapiei, la cei infectați cu HIV, dar și la diabetici sau cei cu arsuri extinse.

Tablou clinic. Simptomele sunt: febră, frisoane, dispnee severă, cianoză, tuse productivă, stare generală profund influențată. Aspectul este acela al unei bronhopneumonii/pneumonii severe cu tendința de abcedare și cu insuficiență respiratorie severă; deseori apare șocul infecțios.

Diagnostic. *Paraclinic* apare leucocitoză cu neutrofilie. La pacienții cu hemopatii maligne, post-chimioterapie apare neutropenia. Leucopenia este un factor de prognostic rezervat. Izolarea *Pseudomonas* spp. în spută sau aspiratul traheal nu diferențiază colonizarea de infecție. Pentru diagnostic sunt utile culturile cantitative și examenul bacteriologic al lichidului de lavaj bronhoalveolar.

Radiografia toracică poate evidenția focare nodulare, diseminate în ambii câmpi pulmonari, cu sau fără pleurezie. Pneumonia lobară este o raritate.

Evoluția este rapidă spre abcedare.

Prognostic. Este rezervat, iar mortalitatea importantă, în special la gazde imunocompromise.

Tratament. Tratamentul antibiotic constă în general din asocierea unei betalactamine cu spectru anti-Pseudomonas (*ceftazidim, ticarcilină-clavulanat, piperacilină-tazobactam,* carbapenemi) cu un aminoglicozid (*tobramicină,* de preferat gentamicinei, pentru că este de până la 4 ori mai activă pe Pseudomonas). În cazul alergiei la betalactamine se pot administra fluorochinolone. Durata terapiei antibiotice este în medie 21 de zile, dar și în raport cu evoluția pacientului. [1,2]

BIBLIOGRAFIE

1. Tan J., File T., Infectious Diseases, 2nd ed. 2008, p. 450-479.
2. Mandell G., Bennett G.L., Dolin R., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010, Cap. 64, p. 891-916.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 41st ed. 2011, p. 34-37,74.

PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Geta Vancea

Prezentare generală. Definiție. Mycoplasmele, cele mai mici bacterii care pot supraviețui singure în natură, sunt omniprezente ca patogeni. Mycoplasma pneumoniae determină o mare varietate de manifestări clinice atât la copii, cât și la adulți, cea mai importantă fiind pneumonia.

Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae este o infecție acută respiratorie cu tablou clinic de pneumonie atipică și aspect radiologic de infiltrație pulmonară interstițială.

Conceptul de pneumonie atipică primară, apărut la începutul anilor 1940, reprezintă un grup de pneumonii cu caractere clinice deosebite de pneumonia clasică, tipică, determinată de pneumococ, a căror etiologie nu a putut fi identificată la acel moment. Descoperirile ulterioare au permis încadrarea în sindromul de pneumonie atipică a pneumoniilor determinate de diverși agenți etiologici: virusuri (gripal, adenovirus, sincițial respirator, cytomegalovirus, coronavirus care produce sindrom acut sever respirator), *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila* spp., *Legionella* spp., *Pneumocystis jirovecii.* [1]

Deși afecțiuni plurietiologice, pneumoniile atipice prezintă două caracteristici constante: radiologic, un model nonlobar, interstițial, de afectare pulmonară, și absența pe frotiurile Gram sau în culturile din spută a unui organism cauzal.

Istoric. Din momentul primelor descrieri ale sindromului de pneumonie atipică primară de către Reimann în 1938 [2], etiologia acestuia a rămas necunoscută până la începutul anilor 1960.

Prima mycoplasmă izolată a fost agentul pleuropneumoniei bovine, cunoscută astăzi ca *M. mycoides,* de către Nocard și Roux în 1898, și a fost încadrată în grupul PPLO (pleuropneumonia-like organisms). [3]

Termenul mycoplasma apare în anii 1950 și semnifică „mykes" (fung) și „plasma" (formă) în limba greacă.

M. pneumoniae a fost izolată prima dată de către Eaton, în 1944, în culturi de țesuturi din sputa unui pacient cu pneumonie atipică și a primit numele de agent Eaton. Taxonomia acestuia a rămas obscură până în anii 1960, când a fost identificată ca bacterie. [3]

Relația de cauzalitate cu pneumonia atipică primară a fost sugerată de faptul că serul pacienților convalescenți după această pneumonie a neutralizat agentul Eaton. Deși boala a putut fi transmisă la voluntari cu ultrafiltrate de la pacienți încă din 1946 [4], abia în 1961 se demonstrează că serul convalescenților voluntari inoculați cu ultrafiltrate de la pacienți cu pneumonie atipică primară neutralizează agentul Eaton obținut pe ou embrionat.

Tot în această perioadă se evidențiază existența aglutininelor la rece în serul pacienților cu pneumonie atipică. [1]. Timp de două decenii de la descoperire, agentul Eaton a fost considerat virus, fiind filtrabil și crescut numai pe ou embrionat.

În 1961, Marmion și Goodburn au demonstrat că agentul Eaton nu este un virus și are multe caracteristici comune cu agenții etiologici care produc pneumonia la bovine, fiind încadrat tranzitoriu ca PPLO. În 1962, Chanock a realizat cultivarea pe mediu acelular, a produs boala la voluntari cu agent Eaton cultivat pe mediu acelular și a propus, în 1963, denumirea taxonomică de M. pneumoniae. [5]

În ultimii ani, a fost descrisă o altă specie, *Mycoplasma amphoriforme,* care poate să provoace pneumonie prin răspândire de la om la om, atât la pacienți imunocompetenți, cât și la pacienți cu deficit de anticorpi. [6]

Etiologie. Mycoplasmele aparțin clasei *Mollicutes,* care cuprinde cinci familii: *Mycoplasmataceae, Spironoplasmataceae, Acholeplasmataceae, Anaeroplasmataceae, Entomoplasmataceae.* Familia Mycoplasmataceae este alcătuită din două genuri responsabile de infecțiile umane, *Mycoplasma* și *Ureaplasma;* genul Mycoplasma cuprinde peste 13 specii care produc infecții umane. [7]. *Mycoplasma pneumoniae* face parte din familia Mycoplasmataceae, genul Mycoplasma.

Mycoplasmele sunt procariote care nu au perete celular, fiind delimitate de o membrană celulară trilamelară ce conține steroli, substanțe care nu sunt identificate în alte bacterii sau virusuri. Datorită dimensiunilor mici (150-250 nm) și a membranei deformabile, ele pot trece prin filtre cu dimensiuni ale porilor care păstrează alte bacterii, astfel că, atunci când au fost descoperite pentru prima dată, acestea au fost considerate a fi virusuri. [7]. Deși studiile de omologie ADN nu au demonstrat o relație semnificativă între mycoplasme și bacteriile cunoscute, este formulată ipoteza evoluției mycoplasmelor din bacterii Gram pozitive. [7]

Mycoplasma pneumoniae, cel mai semnificativ agent patogen uman al genului, se divide prin fisiune binară și are un timp de dublare de peste 6 ore, ceea ce determină o creștere lentă pe medii acelulare (5-20 de zile). M. pneumoniae are un genom foarte mic, aproximativ 800 000 de perechi de baze și conține ambii acizi nucleici (ARN și ADN), ceea ce o diferențiază de virusuri. Neavând perete celular, nu se colorează și nu se vizualizează pe frotiuri Gram, și este rezistentă la betalactamine. [1]

Morfologic, coloniile de M. pneumoniae diferă de celelalte mycoplasme, astfel ele nu prezintă halou periferic și cresc într-o formă densă, sferică, cu aspect de „dudă". M. pneumoniae crește bine în mediu aerob și fermentează glucoza ca sursă de energie primară.

M. pneumoniae se prezintă ca un filament scurt de 10-200 nm, care are la unul din capete o formațiune responsabilă de atașarea microorganismului la membranele celulare. Cele mai multe proteine de adeziune ale acestei formațiuni au fost identificate și sunt responsabile de afinitatea Mycoplasmei pneumoniae pentru epiteliul respirator, având rol primordial în patogeneză. [1]

Epidemiologie. Spectrul infecțiilor respiratorii produse de M. pneumoniae variază de la infecții inaparente, la forme ușoare de afectare a tractului respirator superior, până la pneumonie atipică.

Distribuția pneumoniei cu M. pneumoniae este globală și apare pe tot parcursul anului, mai frecvent toamna și iarna. În zonele temperate, infecția cu M. pneumoniae survine cel mai frecvent toamna, vârful incidenței fiind înregistrat la sfârșitul verii și începutul toamnei și coincide cu reînceperea școlii.

Cele mai multe cazuri de infecții respiratorii survin izolat sau în focare familiale, astfel rata infecțiilor secundare intrafamiliale poate atinge 90%. Imunitatea nu este însă de lungă durată.

Au fost descrise epidemii extinse pe zone geografice largi, cum ar fi epidemia de pneumonie comunitară (PAC) cu M. pneumoniae din 2011-2012, raportată în mai multe țări europene (Germania, Suedia, Danemarca, Anglia, Irlanda, Franța), când ratele de detecție au fost între 10-13%. În următorii 2-3 ani (perioadă nonepidemică), pneumonia cu M. pneumoniae a scăzut până la 1-2%. [8,9]

Cele mai frecvente cazuri sunt întâlnite la persoanele cu vârsta cuprinsă între 5-20 de ani, dar infecția cu M. pneumoniae poate apărea la orice vârstă, ea putând provoca boli deosebit de grave la nou-născuți și vârstnici.

Incidența infecțiilor nonpulmonare este de 10-20 de ori mai mare decât cele pulmonare. [10]

Există o corelație a localizării infecției tractului respirator cauzată de M. pneumoniae cu vârsta, astfel copiii cu vârsta mai mică de 3 ani

prezintă afectarea căilor respiratorii superioare, în timp ce pacienții cu vârsta cuprinsă între 5-20 de ani au tendința de a dezvolta bronșită și pneumonie. [7]. La adulți pneumonia este cel mai frecvent întâlnită la cei vârstnici.

Estimările incidenței M. pneumoniae, ca etiologie a pneumoniilor acute comunitare (PAC), variază în funcție de tehnicile utilizate pentru diagnosticare, de vârsta pacienților și de faptul că studiile cuprind pacienți ambulatori, spitalizați sau din ambele categorii. Astfel, dacă M. pneumoniae a fost identificată ca agent etiologic în 23% din PAC la pacienți nespitalizați, în cadrul unei serii prospective de 1 300 de cazuri cu pneumonie care a necesitat spitalizare, M. pneumoniae a reprezentat 5% din toate cazurile și 9% în cazul pacienților vârstnici. [11]. M. pneumoniae a fost detectată prin PCR la 8% din pacienții cu vârsta sub 18 ani cu pneumonie comunitară care au necesitat spitalizare. [12]

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu pneumonie, cu infecții de căi respiratorii superioare sau purtători.

Calea de transmitere este directă, aeriană (picături Flügge), de la persoană la persoană, prin contact strâns și mai rar prin contact direct cu obiecte proaspăt contaminate cu secreții.

Contagiozitatea este legată de contactul strâns interuman, astfel, în familii și colectivități închise este destul de mare, putând ajunge până la 80-90%. Durata contagiozității se extinde până la 3-4 săptămâni de la debutul bolii.

Receptivitatea este generală, dar imunitatea este de scurtă durată (până la câțiva ani), astfel că reinfecțiile sunt posibile.

Receptivitatea este legată și de o serie de factori favorizanți: vârstă, afecțiuni preexistente, rasă. Pacienții cu sicklemie sau hemoglobinopatii asociate prezintă un risc crescut de infecții severe cu M. pneumoniae și, cum aceste afecțiuni sunt mai frecvente în rândul pacienților de culoare, cele mai frecvente complicații severe ale infecțiilor cu Mycoplasma apar la acest grup de pacienți.

Patogenie. M. pneumoniae este un microorganism patogen, în principal extracelular, cu afinitate specifică pentru celulele epiteliale respiratorii. Se atașează la celulele epiteliale ciliate, la baza cililor și produce majoritatea modificărilor fiziopatologice și citolitice, rămânând extracelulară.

Atașarea se realizează printr-un organit terminal polarizat, situat la un capăt al M. pneumoniae, de un receptor reprezentat de o glicoproteină (I-FI) care se găsește pe suprafața epiteliului respirator. [1]. Proteinele de adeziune terminală ale mycoplasmei (cea mai importantă este proteina P1 care contribuie la motilitate și aderență) și proteinele auxiliare cu greutate moleculară mare sunt elementele patogene primare ale aderenței M. pneumoniae la celula gazdă. [1]

Au fost descrise două tulpini majore de izolate clinice, tip 1 și tip 2, care diferă în secvența genei de adeziune. Dintre acestea, tipul 2, care determină sindrom de detresă respiratorie, prezintă o toxină (citotoxina ADP) care s-a dovedit a fi un factor de virulență care provoacă vacuolizare cu rol în distrugerea epiteliului respirator. [13]. Totodată, tipul 2 produce și un biofilm mai consistent, care protejează atât împotriva penetrării antimicrobiene, cât și împotriva răspunsului imun al gazdei. [14]

Proteinele și lipidele membranare prezente pe suprafața mycoplasmei sunt recunoscute de receptorii celulari de tip Toll, iar interacțiunea dintre aceste entități poate provoca un răspuns inflamator în organism. [7]. Receptorul Toll-like de tip 2 se consideră important pentru legarea mycoplasmei și pentru activarea mediatorilor inflamatori, inclusiv a citokinelor. [1,5]

Mecanismele patogenice includ *citotoxicitatea* directă a unor substanțe ca peroxidul de hidrogen, pe care, dintre toate mycoplasmele umane doar M. pneumoniae îl produce, dar implică și distrucție celulară printr-un răspuns inflamator mediat prin chemotaxia mononuclearelor, reglarea producției de citokine inflamatorii sau prin reacțiile antigen-anticorp. [7]. Odată atașată, M. pneumoniae produce peroxid de hidrogen și radicali superoxid care, împreună cu moleculele de oxigen endogen produs de celulele gazdă, induc stresul oxidativ în epiteliul respirator, provocând leziuni celulelor epiteliale și cililor acestora.

Totuși, multe dintre caracteristicile patogene ale infecției cu M. pneumoniae sunt considerate a fi *mediate imun* și mai puțin induse direct de către bacterii. Anticorpii produși împotriva antigenelor glicolipidice ale M. pneumoniae pot acționa ca autoanticorpi, deoarece aceștia determină reacții încrucișate cu celulele creierului uman și cu eritrocitele, așa cum se manifestă în fenomenul de aglutinare la rece.

Exceptând aderența mycoplasmei la epiteliul gazdă, mecanismele moleculare de virulență implicate în patogeneza infecției cu M. pneumoniae nu sunt pe deplin cunoscute.

Anatomie patologică. Informații despre aspectele particulare anatomopatologice ale pneumoniei cu Mycoplasma sunt în general reduse, datorită faptului că severitatea și mortalitatea sunt scăzute în această afecțiune.

Afecțiuni precum sicklemia, hemoglobinopatiile asociate, hipogamaglobulinemia, care predispun la creșterea severității și a mortalității pneumoniei cu M. pneumoniae, pot influența datele histologice identificate.

În cazuri asociate cu sindrom de detresă respiratorie, trombembolism și coagulopatie intravasculară diseminată, în infecția cu M. pneumo-

niae la adult au fost descrise modificări de pneumonie alveolară difuză, cu formare de membrane hialine și multiple infarcte pulmonare. [5,7]

Biopsia pulmonară la cazuri care au supraviețuit a arătat un proces inflamator primar la nivelul traheei, bronhiilor și spațiului peribronșic. Lumenul arborelui respirator prezintă exsudat purulent, bogat în polimorfonucleare, pereții bronhiilor și bronhiolelor sunt infiltrați cu monocite, septurile peribronșice sunt îngroșate și apare hiperplazia pneumocitelor de tip II.

Tablou clinic:

Infecția respiratorie

Tabloul clinic al infecției cu M. pneumoniae este dominat de afectarea respiratorie.

Studiile epidemiologice relevă faptul că majoritatea acestor infecții determină, mai frecvent, o boală aparentă clinic decât o infecție subclinică și cele mai multe din acestea implică numai tractul respirator superior. [15]

Incubația bolii este de 2-3 săptămâni. *Debutul* este insidios, cu febră, senzație de rău general, cefalee, disfagie și tuse; simptomele infecției căilor respiratorii superioare sunt dominante inițial. În 5%-10% din cazuri, în funcție de vârstă, apare pneumonia, anunțată de persistența febrei, apariția durerilor toracice și agravarea tusei.

Perioada de stare se caracterizează prin persistența febrei, cu valori de 38-39°C, frisoane moderate, cefalee, dureri toracice. Tusea, semnul clinic constant al infecției cu M. pneumoniae, inițial este uscată, ulterior devine productivă, cu expectorație mucoasă, mucopurulentă sau, mai rar, hemoptoică. Dispneea apare în formele severe, mai ales la copii și vârstnici. Acuzele gastrointestinale de tip greață, vărsături și diaree sunt rare.

La examenul fizic aspectul general este acela al unui pacient care nu este extrem de bolnav, frecvent această afecțiune fiind numită „pneumonia dusă pe picioare".

Obiectiv, se evidențiază faringe eritematos, cu adenopatie cervicală moderată, rinoree.

Percuția și auscultația plamânilor sunt adesea sărace, uneori pot fi identificate raluri subcrepitante sau bronșice, dar nu se constată semne de condensare pulmonară. Reacția pleurală (de obicei mică) apare la 5%-20% dintre pacienții cu infecție cu M. pneumoniae.

Discrepanța dintre discreția semnelor fizice și aspectul radiologic al pneumoniei în infecția cu M. pneumoniae este cea mai mare dintre toate sindroamele de pneumonie atipică.

Tabloul clinic, dominat de manifestări generale și respiratorii, poate fi însoțit de manifestări extrapulmonare. Până la 25% din pacienții cu infecție cu M. pneumoniae pot dezvolta complicații extrarespiratorii

în orice moment al evoluției bolii acute, fie însoțind pneumonia, fie evoluând ca manifestări singulare (în absența bolii respiratorii). [5]

Manifestări extrarespiratorii

Cele mai frecvente localizări ale manifestărilor extrapulmonare sunt dermatologice (25%) și ale SNC (10%), alături de afectarea altor organe și sisteme: cardiace, musculoscheletale, hematologice, gastroenterologice. [16]

Afectarea dermatologică include erupții variate, maculare, morbiliforme, papuloveziculare, urticariene, până la forme severe de eritem polimorf major Stevens-Johnson (la 7% din bolnavi). [1]. Este întâlnit, de asemenea, sindromul Raynaud reversibil sau complicat cu leziuni ireversibile care determină necroză periferică.

Complicațiile cardiace, cu o incidență sub 8% [5], sunt reprezentate de miocardită, pericardită, tulburări de conducere, de ritm și insuficiență cardiacă.

Complicațiile neurologice ale infecției cu M. pneumoniae, manifestate atât la nivelul sistemului nervos periferic, cât și central, sunt cele mai severe manifestări extrapulmonare. Au fost raportate encefalită, meningită, mielită transversă, disfuncții ale trunchiului cerebral, sindrom Guillain-Barré, paralizii de nervi cranieni, neuropatie periferică. [1]. În infecțiile cu M. pneumoniae, deși mortalitatea în grupul pacienților cu afectare a sistemului nervos central este mai mare, complicațiile neurologice sunt de regulă reversibile.

Alte manifestări

Poliartralgiile sunt frecvente în pneumonia cu mycoplasme, dar artrita este rară, de regulă monoarticulară sau migratorie.

Glomerulonefrita, insuficiența renală acută, nefritele tubulointerstițiale au fost rar raportate în infecția cu M. pneumoniae. Manifestările gastrointestinale întâlnite sunt diareea, hepatita colestatică sau pancreatita.

Anemia hemolitică, anemia aplastică, coagularea intravasculară diseminată sunt manifestări rare, dar severe, care pot apărea în infecția cu M. pneumoniae, mai ales la copii. [5]

M. pneumoniae nu este un agent oportunist comun în sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Evoluție. Prognostic. Pneumonia cu Mycoplasma netratată cu antibiotice are o evoluție trenantă și prelungită. Pneumonia tratată are evoluție de regulă ușoară și autolimitantă, dar au fost raportate și cazuri fulminante, severe și letale la copii și adulți tineri imunocompetenți. [17]

O serie de condiții patologice este asociată unei evoluții severe a infecției cu M. pneumoniae. Astfel, sicklemia prin asplenia funcțională și

deficiențele de opsonizare poate contribui la producerea unui titru crescut de aglutinine la rece, cu necroză a degetelor, așa cum se întâmplă și în infecțiile cu S. pneumoniae. Copiii cu imunitate compromisă, inclusiv cei cu imunodeficiențe umorale, prezintă frecvent complicații. [18]. De asemenea, copiii cu sindrom Down, în special cei cu afecțiuni cardiace congenitale, sunt predispuși la infecții severe cu M. pneumoniae. [7]

Rolul M. pneumoniae în astm rămâne controversat, deși există dovezi tot mai mari, bazate în primul rând pe tehnici de detecție moleculară a acizilor nucleici, că infecția cu acest microorganism poate iniția sau exacerba astmul. [1]

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe date epidemiologice, clinice și paraclinice.

Nu există nici o manifestare clinică sau radiologică distinctivă care să permită un diagnostic sigur al pneumoniei cu Mycoplasma versus alte pneumonii atipice (cea determinată de Chlamydia, Legionella spp. sau pneumonia virală). Totuși, comparativ cu pneumonia bacteriană, pacienții cu pneumonie cu Mycoplasma au debut progresiv al simptomelor, frecvent cu implicare multisistem (afectarea funcției renale, hepatice sau a sistemului nervos central) și, de regulă, cu un număr normal de leucocite.

Pentru majoritatea pacienților cu pneumonie acută comunitară (PAC) tratați în ambulatoriu nu este necesară obținerea unui diagnostic microbiologic, deoarece rezultatele nu ar schimba atitudinea terapeutică. [19]. Stabilirea diagnosticului etiologic este însă necesară pentru pacienții spitalizați cu PAC.

Tratamentul pentru PAC este empiric, iar regimurile recomandate includ un antibiotic care vizează agenți patogeni atipici. O suspiciune clinică este esențială pentru tratamentul precoce al infecției cu M. pneumoniae. Când este disponibil testul PCR, care poate fi efectuat rapid și are o specificitate ridicată, este testul de diagnostic de preferat.

Alte teste, cum ar fi aglutininele reci, pot fi ocazional utilizate pentru a susține un diagnostic clinic atunci când trebuie făcut un diagnostic rapid.

Date de laborator: leucograma este de obicei normală (75-90% din cazuri), dar poate prezenta ocazional leucocitoză (10 000-20 000/mm^3); VSH este crescută. Poate să apară trombocitoza ca răspuns de fază acută, rar este întâlnită trombocitopenia. Nu apar modificări ale examenelor nespecifice, în afară de *aglutininele la rece,* care în titru de peste 1:32 pot sugera infecția cu Mycoplasma [10]; un titru depășind 1:128 apare la pacienții cu pneumonie și prognozează o formă severă. Aglutininele la rece induse de Mycoplasma se dezvoltă la începutul bolii (7-10 zile) și sunt prezente la momentul în care pacientul solicită îngrijiri medicale. Titrul acestor aglutinine este maxim la 2-3 săptămâni și persistă timp de 2-3 luni.

Titrurile aglutininelor la rece pot fi crescute, de asemenea, în mononucleoza infecțioasă determinată de virusul Epstein-Barr sau cytomegalovirus, pneumonie produsă de adenovirus, alte boli virale, pacienți cu limfom și vasculite.

Dovezi subclinice ale anemiei hemolitice sunt prezente la majoritatea pacienților cu pneumonie cu test Coombs pozitiv și reticulocitoză.

Frotiul Gram al sputei arată prezența celulelor inflamatorii, dar surprinde prin lipsa germenilor. Pentru *izolarea* M. pneumoniae se folosesc tampon faringian, mediu de transport special și mediu de cultură îmbogățit cu sursă de steroli și precursori de acizi nucleici. Identificarea este morfologică, biochimică, imunofluorescentă. [10]

Cultura din secrețiile respiratorii sau alte produse patologice este tardivă (două-trei săptămâni) și dificil de obținut (procedură laborioasă, medii specializate), astfel încât este rareori folosită în diagnostic. Diagnosticul specific al infecției cu M. pneumoniae se bazează pe tehnicile de noncultură.

Există *teste serologice* de diagnostic cu sensibilitate și specificitate ridicată pentru M. pneumoniae, astfel: detectarea imunoglobulinelor specifice anti-M. pneumoniae în ser și detectarea antigenelor specifice de M. pneumoniae (test EIA cu captură de antigen) sau a secvențelor de nucleotide mycoplasmale direct în produse patologice.

Cea mai utilă pentru diagnostic este detecția de imunoglobulină specifică de tip IgM pentru M. pneumoniae.

Deoarece adulții cu infecție cu M. pneumoniae pot prezenta reinfecție și produc în acest caz doar un răspuns de tip IgG, s-au dezvoltat teste EIA de detecție, atât pentru IgM, cât și pentru IgG. [1]

Serologia utilizând teste imunoenzimatice ale serurilor perechi, acute și în convalescență, este, în mod tradițional, pilonul diagnosticului de laborator și trebuie efectuată atunci când PCR nu este disponibil.

Detectarea antigenului M. pneumoniae direct în spută și aspiratul nazofaringian cu ajutorul imunotestului enzimatic indirect de captură a antigenului *(Ag-EIA)*, cu specificitate și sensibilitate 90%, este dependentă de momentul bolii, testul fiind pozitiv doar în primele 7 zile de la debut.

Sensibilitate și specificitate ridicată prezintă *real time PCR*-ul efectuat pe spută, aspirat nazofaringian sau pe material din tamponul faringian. [1]. Testele detectează fie ADN-ul M. pneumoniae (PCR), fie ARN-r (amplificarea acidului nucleic de revers transcriptază), fiind utile atât în diagnostic, cât și în controlul terapeutic.

Cele mai promițătoare modalități pentru diagnosticul infecției acute sunt tehnicile de amplificare a acidului nucleic (PCR) cuplate cu serologia.

La pacienții cu afectare neurologică, lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă pleiocitoză limfocitară cu proteinorahie crescută și o glucorahie

normală. Izolarea M. pneumoniae în LCR este posibilă, dar rară. Utilizarea PCR pentru Mycoplasma în LCR poate fi utilă.

Radiologic se evidențiază o pneumonie interstițială de intensitate variabilă. [20]

Modificările radiologice sunt de regulă mult mai extinse decât sugerează examenul fizic. Infiltratele au, de obicei, distribuție unilaterală, pornesc din regiunea perihilară către periferie, implicând unul sau mai mulți lobi; lobii inferiori sunt mai frecvent afectați decât cei superiori.

Diagnosticul diferențial se face cu pneumoniile bacteriene (clinic, radiologic, bacteriologic), pneumoniile rickettsiene (date epidemiologice, laborator), ornitoza, febra Q, pneumoniile virale (adenovirusuri), pneumonia cu Legionella, pneumoniile cu fungi, tuberculoza pulmonară, neoplasmul pulmonar, pneumoconioza, infiltratul Löffler, sarcoidoza.

Tratament:

Tratament etiologic. Terapia antimicrobiană nu este necesară pentru *infecția tractului respirator superior* cu M. pneumoniae, etiologia acestei afecțiuni rămânând cel mai adesea nediagnosticată.

Deși pneumonia produsă de Mycoplasma pneumoniae este autolimitată și nu pune viața în pericol în majoritatea cazurilor, tratamentul etiologic scurtează durata bolii și, prin reducerea tusei și a numărului de microorganisme pe unitatea de volum de spută, reduce răspândirea infecțiilor la contacți. [1]. Mycoplasma poate fi identificată din spută timp de mai multe săptămâni, chiar după o cură completă de tratament eficient clinic.

Principalele clase de antibiotice active în infecția tractului respirator cu M. pneumoniae sunt macrolidele și tetraciclinele.

Infecțiile tractului respirator inferior: tratamentul empiric pentru pneumonia cu M. pneumoniae este inițiat pe baza suspiciunii clinice. Copiii și adolescenții de vârstă școlară cu pneumonie comunitară (PAC) tratați în ambulatoriu vor primi un macrolid. Infecțiile de tract respirator inferior cu M. pneumoniae la copiii spitalizați vor fi tratate cu macrolide sau tetracicline. Deși tetraciclinele sunt active împotriva M. pneumoniae, nu se utilizează la copiii sub 8 ani datorită efectelor adverse asupra dezvoltării dinților și oaselor.

Sunt recomandate [21,22]:

- Azitromicină 10 mg/kg/zi, într-o singură doză (doza maximă 500 mg) în prima zi, și 5 mg/kg/zi, într-o singură doză (doza maximă de 250 mg) pentru următoarele patru zile;
- Claritromicină 15 mg/kg/zi, divizate în două doze la 12 ore (doza maximă zilnică de 1 g) timp de 10 zile;

• Eritromicină 40 mg/kg/zi, divizate în patru doze la 6 ore (doza maximă zilnică de 2 g) timp de 10 zile.

Azitromicina și claritromicina, deși sunt mai costisitoare, au avantajul administrării mai puțin frecvente și determină mai rar tulburări gastrointestinale comparativ cu eritromicina.

Pentru copii peste 8 ani și adolescenți se pot utiliza și:

• Doxiciclină 2-4 mg/kg/zi, divizate în una sau două doze (doza zilnică maximă 200 mg) timp de 10 zile;

• Tetraciclină 50 mg/kg/zi, divizate în patru doze (doza zilnică maximă de 2 g) timp de 10 zile.

Terapia standard recomandată pentru pneumonia cu Mycoplasma la adulți include Doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore, sau un macrolid cu spectru extins, cum ar fi Azitromicina, 500 mg/zi, prima zi, și apoi 250 mg/zi, priză unică; durata obișnuită a tratamentului fiind de 7-14 zile.

Rezistența M. pneumoniae la macrolide a fost raportată în Japonia, Europa și Statele Unite. Ea a fost asociată fie cu o variație a secvenței în gena adezinei P1, fie cu o mutație în ARN-ribozomal 23S și este întâlnită în procente variabile până la 13%. [1]

Alternativa terapeutică pentru tulpinile rezistente la macrolide o reprezintă tetraciclinele (tetraciclina, doxiciclina) și fluorochinolonele (levofloxacin sau moxifloxacin).

La copii, fluorochinolonele nu sunt utilizate de rutină datorită efectelor lor adverse asupra articulațiilor, dar pot fi o alternativă rezonabilă pentru situațiile în care nu există o altă opțiune terapeutică eficientă. [23,24]. Levofloxacin se poate administra astfel:

• copii ≥6 luni și <5 ani – 10 mg/kg pe doză, la fiecare 12 ore (doza zilnică maximă 750 mg) timp de 10 zile;

• copii ≥5 ani – 10 mg/kg pe doză, o dată pe zi (doza zilnică maximă 500 mg) timp de 10 zile.

M. pneumoniae provoacă boală respiratorie ca parazit extracelular, dar are și capacitatea de a pătrunde intracelular, ceea ce face dificilă eradicarea microorganismului in vivo și necesită un tratament prelungit. Este prudent, în anumite cazuri, să se adapteze durata tratamentului în funcție de remiterea semnelor și simptomelor, în loc să se adere la o durată fixă pentru toate cazurile.

Rămâne încă în dezbatere efectul terapiei etiologice asupra *manifestărilor extrapulmonare* ale bolii. În cazurile de infecție severă extrapulmonară cu M. pneumoniae este recomandată utilizarea unui agent antimicrobian nonmacrolid, cum ar fi o chinolonă. Infecțiile extrapulmonare pot necesita tratament prelungit la doze mai mari. [1]

Întrucât mecanismele patogenice ale afectării sistemului nervos central includ invazia directă, medierea imună și neurotoxicitatea, administrarea antibioticelor nu are un rol terapeutic major în boala mediată

imun sau neurotoxic. Este necesară și administrarea terapiei patogenice: glucocorticoizi, medicamente antiinflamatorii.

Tratament patogenic. Tratamentul patogenic nu este necesar în cazurile ușoare, dar se impune ca o necesitate absolută în cazurile severe cu decompensare cardiorespiratorie, șoc etc.

Printre acestea se numără: corectarea hipoxiei secundare tulburărilor de hematoză prin oxigenoterapie, susținerea cordului la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare, diminuarea componentei inflamatorii prin corticoterapie, corectarea echilibrului acido-bazic. [25]

Eficacitatea terapiilor patogenice a fost dovedită și la pacienții cu anemie hemolitică sau implicare a sistemului nervos central în infecția cu Mycoplasma pneumoniae, aceste tulburări fiind mediate imun. S-au obținut rezultate favorabile cu manevre de încălzire, terapie cu glucocorticoizi, plasmafereză în anemiile hemolitice, iar în infecția SNC s-a raportat beneficiul glucocorticoizilor alături de diuretice și plasmafereză.

Tratament igieno-dietetic. Măsurile igieno-dietetice constau în repaus la pat în condiții de izolare, pentru a feri pacientul de riscul unor suprainfecții, asigurarea unor condiții de microclimat adecvat, temperatură constantă (dar cu aerisiri frecvente) și umiditate moderată. Alimentația va fi adecvată toleranței digestive, pierderilor de lichide și consumului caloric prin hipertermie, va fi adaptată vârstei, cu mese mici și repetate. Măsuri speciale de dietă hiposodată sunt necesare doar în cazurile de pneumonii survenite la hipertensivi, la cardiacii decompensați sau cu risc de decompensare, la cei cu insuficiență renală și în cazurile de terapie antiinflamatorie cu corticosteroizi.

Tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Tratamentul simptomatic are drept scop reducerea suferinței pacientului prin administrarea unor medicamente de sedare a tusei, fluidificare a secrețiilor mucoase, combaterea hipertermiei, antialgice etc.

În cadrul acțiunilor de *susținere a funcțiilor vitale* frecvent se impune tratamentul colapsului vascular și al cauzei acestuia (hipoxie, deshidratare). În condițiile modificării conștienței sunt necesare intubația traheală și ventilația asistată. Corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și acido-bazice trebuie să modeleze aportul de apă și electroliți conform nevoilor, cu evitarea supraîncărcării și creșterii riscului de edem pulmonar.

În forme severe de boală se va combate șocul infecțios. Aceasta se realizează prin corticoterapie, asigurarea unei bune perfuzii tisulare, reechilibrare hidro-electrolitică, acido-bazică și azotată.

Profilaxie. Controlul infecției se realizează prin plasarea pacienților cu pneumonie cu Mycoplasma în spații care să evite transmiterea aerogenă pe toată durata bolii. [26]

Măsuri de *profilaxie specifică* prin vaccinare nu se aplică, nefiind disponibil un vaccin pentru prevenirea infecției cu M. pneumoniae. Vaccinu-

rile produse au indus răspunsuri specifice de anticorpi, dar protecția împotriva infecției a fost obținută la mai puțin de 50% din cei vaccinați. [27]

Măsurile *nespecifice* țin de regulile uzuale de igienă și comportament în condiții de risc, cu evitarea expunerii la frig, evitarea aglomerărilor în spații închise, odihnă, alimentație corespunzătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Baum S.G., Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2010, p. 2481-89.
2. Reimann H.A., Landmark article Dec 24 1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. JAMA 1984;251,936-944. 10.1001/jama.1984.03340310050022 [PubMed] [Cross Ref].
3. Takeshi Saray, The History of Mycoplasma pneumoniae. Pneumonia. Front Microbiol. 2016;7:364. Published online 2016 Mar 22. doi: 10.3389/fmicb.2016.00364.
4. Marmion B.P., Eaton agent - Science and scientific acceptance: A historical commentary. Rev Infect Dis 1990;12:338.
5. Waites K.B., Talkington Deborah F., Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004 Oct 17(4):697-728. doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004
6. Gillespie S.H., Ling C.L., Oravcova K., et al, Genomic Investigations unmask Mycoplasma amphoriforme, a new respiratory pathogen. Clin Infect Dis 2015;60:381.
7. Baum S.G., Introduction to mycoplasma and ureaplasma. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2010, p. 2477-81.
8. Dumke R., Schnee C., Pletz M.W., et al, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012. Emerg Infect Dis 2015;21:426.
9. Pereyre S., Touati A., Petitjean-Lecherbonnier J., et al, The increased incidence of Mycoplasma pneumoniae in France in 2011 was polyclonal, mainly involving M. pneumoniae type 1 strains. Clin Microbiol Infect 2013;19:E212.
10. Iacob S., Pneumoniile acute infecțioase. În Rebedea I. (sub red.), Boli Infecțioase. Edit. Medicală, București, 2000, p. 166-181.
11. Hammerschlag M.R., Mycoplasma pneumoniae infections. Curr Opin Infect Dis 2001;14:181.
12. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., et al, Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015;372:835.
13. Kannan T.R., Baseman J.B., ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of Mycoplasma pneumoniae represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:6724.
14. Simmons W.L., Daubenspeck J.M., Osborne J.D., et al, Type 1 and type 2 strains of Mycoplasma pneumoniae form different biofilms. Microbiology 2013;159:737.
15. Waites K.B., New Concepts of Mycoplasma pneumoniae infections in children. Pediatr Pulmonol 2003;36:267-278.
16. Narita M., Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia. J Infect Chemother 2010 Jun 16(3):162-9.
17. Wang R.-S., Wang S.-Y., Hsieh K.-S., et al, Necrotizing pneumonitis caused by Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2004;23:564-567.
18. Shah S.S., Mycoplasma pneumoniae. In Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (eds.), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2012, p. 993-998.

19. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al, Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl. 2):S27.
20. Voiculescu M.Gh., Boli Infecțioase, Vol II. Edit. Medicală, București, 1990, p. 277-285.
21. American Academy of Pediatrics. Mycoplasma pneumoniae and other Mycoplasma species infections. In Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. (eds.), Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. Elk Grove Village, IL 2015, p. 568.
22. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., et al, The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;53:e25.
23. Jackson M.A., Schutze G.E., Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Pediatrics 2016;138.
24. American Academy of Pediatrics, Tables of antibacterial drug dosages. In Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. (eds.), Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. Elk Grove Village, IL, 2015, p. 881.
25. Chiotan M., Boli Infecțioase. Edit. Național București, 2011, Cap. 24, p. 201-212.
26. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L., Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee 2007 guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, June 2007. http://www.cdc.gov /hicpac/2007IP/2007 isolation Precautions.html.
27. Linchevski I., Klement E., Nir-Paz R., Mycoplasma pneumoniae vaccine protective efficacy and adverse reactions - Systematic review and meta-analysis. Vaccine 2009;27:2437.

PNEUMONIA CU CHLAMYDOPHILA (CHLAMYDIA) PNEUMONIAE

Geta Vancea

Prezentare generală. Definiție. Chlamydiile sunt patogeni bacterieni intracelulari, larg răspândiți în natură, care pot determina boli diverselor specii la toate nivelurile filogenetice (amfibieni, reptile, păsări și mamifere). [1]. Patogene pentru om sunt trei chlamydii: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci* și *Chlamydia trachomatis*. Toate pot produce pneumonie.

Pneumonia cu *Chlamydophila pneumoniae* este o infecție acută respiratorie, cu tablou clinic de pneumonie atipică și aspect radiologic de infiltrație pulmonară interstițială.

Pneumonia atipică se referă la pneumonia determinată de C. pneumoniae și alte bacterii intracelulare, incluzând *Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii*. Originea termenului „atipic" rămâne un subiect în dezbatere. Unii autori susțin că „ati-

picul" se referă la rezistența intrinsecă a acestor organisme la penicilină, antibioticul utilizat în mod obișnuit pentru a trata pneumonia clasică, bacteriană, în trecut. Alți autori consideră că „atipicul" se referă la forma ușoară de boală a pneumoniei cauzate de aceste organisme. [2]

Istoric. Primele izolate de C. pneumoniae au fost obținute întâmplător în timpul studiilor trahomului în anii 1960. Astfel, prima tulpină TW-183 a fost izolată în 1965, în infecția oculară a unui copil din Taiwan, pentru ca, apoi, primul izolat faringian AR-39 să fie obținut abia în 1983. După obținerea tulpinii din tractul respirator al unui student cu pneumonie din Seattle, Grayston și colaboratorii [3] l-au denumit TWAR (conform primelor două izolate obținute TW-183 și AR-39). Tulpina TWAR izolată în 1983 era considerată în 1986 o nouă tulpină de C. psittaci cu tropism uman și abia în 1989 a fost etichetată ca a treia specie de chlamydie patogenă pentru om. [4]. Această specie a fost recunoscută ca și Chlamydia pneumoniae în 1992. [5]

Un singur serotip de C. pneumoniae a fost identificat până acum, studiile genomului evidențiind un grad ridicat de omologie (peste 98%) între izolatele de C. pneumoniae umane testate, inclusiv pentru proteinele membranei exterioare. [6,7]

Deși identificarea inițială a C. pneumoniae a fost legată de infecția acută respiratorie, astăzi se află în curs de evaluare, pornind de la capacitatea acesteia de a determina infecție persistentă, implicarea în patogeneza mai multor afecțiuni cronice, precum ateroscleroza, astmul, artrita, scleroza multiplă, accidentul vascular cerebral, boala Alzheimer, sindromul de oboseală cronică. [8,9,10]

Etiologie. Chlamydiile aparțin ordinului *Chlamydiales*, care conține o singură familie *Chlamydiaceae* și două genuri, *Chlamydia* și *Chlamydophila*. În cadrul acestei familii sunt în prezent patru specii recunoscute: *Chlamydophila pecorum, Chlamydophila psittaci, Chlamydia trachomatis* și *Chlamydophila pneumoniae*. Deși chlamydiile au fost clasificate inițial taxonomic pe baza proprietăților lor fenotipice, ulterior, pe baza analizei secvențiale a genelor ARN ribozomale 16S și 23S, s-au demonstrat diferențe suficiente între aceste microorganisme pentru a fi divizate în Chlamydia și Chlamydophila. [1]

Chlamydia și Chlamydophila sunt organisme procariote intracelulare cu un ciclu unic de viață, bifazic. Genomul chlamydial are o masă moleculară de 660 milioane de daltoni, fiind mai mic decât oricare alt genom procariot, cu excepția speciilor de Mycoplasma. [11]

Chlamydiile se multiplică într-o vacuolă specializată din celulele eucariote, numită incluziune, și sunt auxotrofe pentru mulți amino-

acizi și nucleotide, depinzând de celula gazdă pentru obținerea acestor molecule. Ele prezintă asemănări morfologice cu bacteriile Gram negative, având o membrană exterioară trilaminară, care conține lipopolizaharide și o serie de proteine membranare care sunt analoge structural și funcțional cu cele identificate în Escherichia coli. Lipopolizaharidele chlamydiene sunt mai puțin endotoxinice, comparativ cu cele ale bacteriilor Gram negative. [12]

Deși genomul chlamydial conține toate genele necesare pentru a sintetiza peptidoglican, chlamydiile nu prezintă la nivelul învelișului Gram negativ peptidoglican, macromoleculă care furnizează procariotelor rigiditate structurală, stabilitate osmotică și rezistență la peniciline. [13]. Diferențele semnificative față de bacterii sunt date de existența unui ciclu unic de dezvoltare (fisiune binară) a metabolismului propriu, dar cu energie furnizată de celula-gazdă (parazitism intracelular) și capacitatea de a se cultiva pe medii celulare. [14]

O caracteristică specifică chlamydiilor este reprezentată de creșterea bacteriană cu un ciclu bifazic de dezvoltare, cu două forme morfologice distincte, infecțioase și reproductive [1,12,15]:

- corpul elementar (CE) – forma extracelulară, infecțioasă, o structură asemănătoare unui spor, inactivă metabolic, care este capabilă să supraviețuiască în afara celulei gazdă;
- corpul reticulat (CR) – forma intracelulară, neinfecțioasă, dar metabolic activă, care utilizează celula gazdă pentru replicare.

Corpurile aberante (CA), variante de CR, care sunt mai puțin active metabolic și mai puțin infecțioase decât CR, au fost observate in vitro în sistemele concepute pentru a induce infecția persistentă. Măsura în care acestea sunt active în infecția umană este incertă.

Corpurile elementare ale C. pneumoniae sunt conice, în formă de „pară", cu un spațiu periplasmic mare, care conține structuri dense de electroni ce nu sunt întâlnite la celelalte două specii de chlamydii umane și a căror funcție este necunoscută. [11]

Epidemiologie. *C. pneumoniae* este cea mai frecventă specie dintre chlamydii care provoacă infecții pulmonare.

Sursa de infecție este umană. Deși C. pneumoniae determină infecții și altor specii pe lângă om, rolul acestor infecții ca sursă în patologia umană nu este cunoscut în totalitate.

Transmiterea se face pe cale respiratorie (aerosoli cu particule mici) și este favorizată de aglomerarea din familii și populații închise (recruți militari, centre de îngrijire medicală, deținuți). Este discutată și transmiterea indirectă, prin vehicul. [1]

Contagiozitatea este medie și este legată de contactul strâns interuman.

Receptivitatea este generală; imunitatea indusă de infecție oferă protecție incompletă, de scurtă durată sau ambele, astfel că reinfecțiile sunt posibile. [11]

Spectrul infecțiilor respiratorii produse de C. pneumoniae variază de la infecții inaparente, la infecții ce afectează tractul respirator superior, până la pneumonie atipică. Infecția respiratorie asimptomatică poate să apară la 2%-5% dintre adulți și copii. Rolul portajului asimptomatic în epidemiologia C. pneumoniae nu este cunoscut. [1]

Infecțiile produse de C. pneumoniae sunt endemice; aceste infecții nu par să varieze în funcție de sezon, însă nu există o supraveghere sistematică a acestora. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei, această diferență putând fi asociată fumatului.

Incidența pneumoniei cu C. pneumoniae este mai mare la vârstnici, dar apare și la adulți tineri în medii cu contact strâns. [16]. Au fost raportate, astfel, focare de pneumonie la persoanele care trăiesc în centre de îngrijire pe termen lung, deținuți și personal militar, cu o frecvență medie de 34%. [16,17,18]

Dacă în etiologia pneumoniei comunitare a adulților frecvența infecției cu C. pneumoniae variază, în funcție de studii, între 1% și 20% din cazurile în care a fost identificat agentul patogen [19,20,21], la copii acest procent poate fi de până la 50%. [22,23]

Incidența reală a infecției cu C. pneumoniae nu este cunoscută, datorită dificultăților în confirmarea diagnosticului. Studiile epidemiologice trebuie interpretate cu prudență, deoarece majoritatea se bazează pe serologie care nu este standardizată, iar variabilitatea în condițiile de testare și interpretare a pragurilor pentru pozitivitate complică compararea unui studiu cu altul. În studiile la care s-au utilizat pentru diagnostic PCR, cultură și serologie la copii internați cu pneumonie comunitară, C. pneumoniae a fost identificată în 7-9%. [24]

Seroprevalența Chlamydiei pneumoniae în populația generală, de 50%-85%, confirmă faptul că infecția este frecvent asimptomatică. Această seroprevalență crește odată cu vârsta, 10% la copiii sub 10 ani, 30-40% la adolescenți, 50% la adulții de vârstă medie și depășește 75% în populația vârstnică. [12]. Deoarece testele serologice utilizate pentru detectarea C. pneumoniae pot da reacții încrucișate cu celelate specii de Chlamydia, seroprevalența ar putea fi totuși supraestimată. [1]

Au fost raportate și infecții respiratorii prelungite, documentate cu cultură, care durează de la câteva săptămâni, până la câțiva ani după infecția acută. [1]

Coinfecția cu alte microorganisme, în special Streptococcus pneumoniae și Mycoplasma pneumoniae, este frecvent întâlnită.

Patogenie. Ciclul de viață bifazic al C. pneumoniae joacă un rol important în patogeneză. În afara celulei gazdă, microorganismul există ca un corp elementar mic, cu diametrul de 350 nm, dens (CE). CE are un perete rigid care rezultă din reticularea disulfidică a proteinelor de înveliș, permițându-i să supraviețuiască în mediul extracelular pentru o perioadă scurtă de timp. [12]

Infecția este inițiată prin *atașarea* corpului elementar (CE) de celulele epiteliale ale mucoaselor respiratorii. CE intră în celulă prin *endocitoză* și persistă în interiorul unei *incluziuni,* unde se diferențiază într-un corp reticulat (CR), metabolic activ, mai mare, cu diametrul de 800-1 000 nm. CR se *replică* în interiorul celulei gazdă prin fisiune binară, astfel că incluziunile intracitoplasmice vor conține sute de bacterii în decurs de 36-48 de ore. După replicare, corpurile reticulate se reorganizează din nou în corpuri elementare, care sunt eliberate în mediul extracelular, fie prin *liză celulară,* fie prin *exocitoză.* Eliberarea corpurilor elementare infecțioase permite infectarea unor noi celule și capacitatea de transmitere la o gazdă nouă. În ciuda acumulării a 500-1000 de CE infecțioase în incluziune, funcția celulei gazdă este minim perturbată.

Semnalele de reglare intracelulară care controlează conversia CE în CR și, respectiv, CR în CE nu sunt cunoscute. [1,12]. În timpul replicării, antigenele chlamydiene sunt eliberate pe suprafața celulei gazdă, inducând *răspunsul imun* al gazdei. O trăsătură esențială a chlamydophilelor este durata scurtă a imunității după infecție, astfel încât reinfectarea este posibilă. [1,12]

Datele in vitro sugerează capacitatea C. pneumoniae de a determina și infecții persistente. Deși infecția persistentă nu a fost încă demonstrată definitiv la om, se presupune că ea are un rol în multiple boli cronice. [15]

Chlamydia infectează în primul rând celulele epiteliale columnare, dar studiile au arătat că o gamă largă de celule poate fi infectată productiv, precum celule endoteliale, celule musculare netede, limfocite, monocite și macrofage. Infecția celulelor epiteliale determină secreția unei varietăți de citokine, precum interleukina-6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală (TNF). [11]

În patogeneza pneumoniei cu C. pneumoniae este implicat și un *factor ciliostatic* produs de Chlamydia.

Chlamydia modulează *apoptoza celulară* pentru a supraviețui și a se multiplica, putând atât să inducă, cât și să inhibe apoptoza celulei gazdă, în funcție de stadiul ciclului său de dezvoltare. [1]. În stadiile incipiente, Chlamydia inhibă apoptoza și astfel poate proteja celulele infectate împotriva mecanismelor citotoxice ale sistemului imunitar. Apoptoza indusă la sfârșitul ciclului de infecție al Chlamydiei poate contribui la răspunsul

inflamator, întrucât celulele apoptotice secretă citokine proinflamatorii și facilitează eliberarea microorganismului din celulele infectate.

Dacă inducerea apoptozei în infecția acută facilitează eliberarea C. pneumoniae din celula gazdă, capacitatea de a inhiba apoptoza poate ajuta la protejarea microorganismului atunci când este în stare persistentă. [1]

Anatomie patologică. Întrucât severitatea și mortalitatea sunt scăzute în această afecțiune, datele privind aspectele particulare anatomopatologice ale pneumoniei cu Chlamydia sunt în general reduse.

Inflamația intraalveolară cu un grad moderat de reacție interstițială este o constatare patologică, caracteristică la pacienții cu pneumonii chlamydiene; celulele alveolare conțin incluziuni intracitoplasmice.

Tablou clinic. Majoritatea infecțiilor respiratorii cu C. pneumoniae sunt ușoare sau asimptomatice. Aspectul clinic este de pneumonie atipică, asemănătoare cu cea determinată de M. pneumoniae. C. pneumoniae a fost asociată însă și cu boli severe, chiar și deces, atât în prezența unor condiții cronice patologice preexistente, cât și în absența unor asemenea afecțiuni. [1]

Perioada de *incubație* a bolii este de 3-4 săptămâni. *Debutul* afecțiunii este insidios. Simptomele se dezvoltă într-un model bifazic, caracterizat printr-o perioadă inițială de afectare a tractului respirator superior (rinită, faringită, laringită, sinuzită), urmat de simptome de pneumonie după 1-4 săptămâni.

Perioada de stare este dominată de febră, care este prezentă din prima săptămână de boală, și de tuse. Tusea cu expectorație redusă poate persista timp de câteva săptămâni sau luni, împreună cu o stare de astenie, chiar în cazul administrării terapiei. [25]

Pacienții asociază frecvent disfonie și, în 60% din cazuri, apare cefalee. [12]. Dispneea apare în formele severe, mai ales la copii și vârstnici.

La examenul fizic, aspectul general este acela al unui pacient care nu este extrem de bolnav, de unde și denumirea de „pneumonie dusă pe picioare".

Obiectiv, se evidențiază faringe eritematos, fără depozite purulente, cu adenopatie cervicală moderată, rinoree, afectare a sinusurilor. Percuția și auscultația plamânilor sunt adesea sărace, uneori pot fi identificate ronhusuri și raluri, dar nu se constată semne clinice de condensare pulmonară. Discrepanța dintre discreția semnelor fizice și aspectul radiologic al pneumoniei în infecția cu C. pneumoniae este caracteristică sindromului de pneumonie atipică.

Ca și în cazul infecției cu M. pneumoniae, dar mult mai puțin frecvent, tabloul clinic dominat de manifestări generale și respiratorii poa-

te fi însoțit de manifestări extrapulmonare: meningoencefalită, sindrom Guillain-Barré, artrită reactivă, miocardită.

Evoluție. Prognostic. Pneumonia determinată de Chlamydophila pneumoniae prezintă, de obicei, o formă clinică ușoară, iar majoritatea pacienților răspunde la tratament în ambulatoriu și se recuperează fără complicații. Recuperarea completă este însă lentă, tusea și astenia pot persista, chiar cu administrarea tratamentului adecvat, timp de săptămâni sau luni. Astfel, tusea se poate prelungi până la o durată medie de 21 de zile, cu un interval între 1-64 de zile. [17]

Pacienții cu comorbidități sau cu o infecție concomitentă (de exemplu, bacteriemie pneumococică, infecție cu virus sincițial respirator, virus gripal) pot dezvolta însă forme clinice grave.

Complicațiile infecției cu C. pneumoniae includ otită, eritem nodos, exacerbări ale astmului, endocardită, sindrom Guillain-Barré, artrită reactivă și encefalită. [26]

Mortalitatea este cel mai adesea raportată pentru pneumonia atipică, în general, și variază de la 0 la 4%. [27,28]

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe date epidemiologice, clinice și paraclinice.

Datele epidemiologice sunt relativ limitate în cazul evoluției cazurilor izolate, fiind însă utile în cadrul evoluției unor focare la nivelul colectivităților închise.

Manifestările clinice ale pneumoniei cu Chlamydophila pneumoniae nu permit diferențierea de alte pneumonii atipice, precum cele determinate de Mycoplasma, Legionella spp. sau pneumonia virală. Comparativ cu pneumonia bacteriană, pacienții cu pneumonie cu C. pneumoniae au debut progresiv al simptomelor, frecvent cu implicarea căilor respiratorii superioare.

Date de laborator: numărul de celule albe din sânge este, de obicei, normal.

Metodele de laborator pentru identificarea C. pneumoniae sunt suboptimale, testele de diagnostic disponibile au limitări – lipsa validării, specificitate slabă sau perioade lungi până la obținerea rezultatelor. [29]

C. pneumoniae, fiind parazit intracelular obligatoriu, poate fi izolată doar în *cultură celulară*, unde prezintă o creștere lentă. Deși cultura celulară permite genotiparea și testarea sensibilității antimicrobiene [1,29], această metodă este rar utilizată și se realizează numai în laboratoare de referință, nefiind destinată diagnosticului de rutină. [29,30]

În ciuda dezavantajelor evidente, *serologia* este încă metoda folosită în practica curentă, dar, cu mare probabilitate, acest lucru se va schimba în favoarea testelor moleculare. [30]. Avantajele serologiei sunt date de

existența chiturilor comerciale și de posibilitatea de cuantificare. Dezavantajele sunt specificitatea redusă, necesitatea serurilor pereche acute și convalescente, lipsa standardizării. Rezultatele serologice nu sunt, în general, utile pentru decizia de tratament și nu există un test de referință pentru validarea infecției persistente. [29]. Sunt neclarități privind clasa și titrurile de anticorpi care reprezintă primoinfecția sau reinfectarea, respectiv infecția cronică persistentă sau cea vindecată. [1]

Metodele de diagnostic utilizate sunt determinarea *anticorpilor* (prin fixarea complementului și microimunofluorescența) și detectarea *antigenelor* (prin imunofluorescență directă și imunoteste enzimatice – ELISA). Deși fixarea complementului a fost metoda tradițională, ea este nespecifică pentru C. pneumoniae, testul bazându-se pe detectarea antigenului lipopolizaharidic care este comun tuturor speciilor de Chlamydia, putând să determine reactivitate încrucișată cu celelate specii. Testul serologic preferat este microimunofluorescența (MIF), fiind mai sensibil și specific decât fixarea complementului. [31]

Criteriile pentru infecție includ un singur titru IgM ≥1:16 sau o creștere de 4 ori a titrului IgG. Absența titrurilor detectabile după debutul simptomelor nu exclude însă diagnosticul, deoarece anticorpii apar după câteva săptămâni (2-3 săptămâni pentru IgM și 6-8 săptămâni pentru IgG). La reinfecții, IgM poate fi absentă sau scăzută, iar IgG poate apărea după 2 săptămâni. Necesitatea colectării serului acut și convalescent, distanțat la 4-6 săptămâni, nu este practic utilă din punct de vedere clinic. [1,29]. De asemenea, o singură determinare a unui titru IgG crescut nu este suficientă, deoarece pacienții vârstnici pot avea titruri IgG persistent crescute datorită infecțiilor repetate. [31]

Serologia este frecvent utilizată pentru diagnosticul retrospectiv.

Real-time PCR-ul efectuat pe tampoane nazofaringiene, spută și lichid din lavajul bronhoalveolar prezintă sensibilitate și specificitate ridicată în detectarea ADN-ului specific de C. pneumoniae. [29,30]. Evaluarea PCR prezintă și alte avantaje: există chituri disponibile comercial, asigură o detectare rapidă, are capacitate și putere discriminatorie mai mare, furnizează informații în timp util pentru aplicarea tratamentului etiologic.

Modificările *radiologice* în pneumonia cu C. pneumoniae sunt, de regulă, nespecifice. Cel mai frecvent este descrisă o opacitate alveolară, unilaterală, subsegmentară, care este situată în principal în lobii inferiori; condensarea extinsă, lobară este mai puțin întâlnită. Modificări reziduale radiologice pot persista timp îndelungat, chiar peste 3 luni. Pleurezia apare în 20-25% din cazuri.

Diagnosticul diferențial al pneumoniei cu Chlamydophila pneumoniae include: gripa, legioneloza, infecția cu mycoplasme, pneumonia bacte-

riană, pneumonia fungică, pneumonia virală, psittacoza, febra Q, tuberculoza, tularemia.

Tratament. *Tratament etiologic:* C. pneumoniae este susceptibilă la antibiotice care afectează sinteza ADN-ului și a proteinelor: macrolide, tetracicline și chinolone. [1]

Studii multicentrice au evidențiat eradicarea C. pneumoniae din nazofaringele copiilor și adulților cu pneumonie comunitară în 70%-86% din cazurile tratate cu eritromicină, claritromicină, azitromicină, levofloxacin și moxifloxacin. [32]. Rezistența la antibiotice este rar întâlnită la chlamydii. [1]

C. pneumoniae poate fi refractară la antibiotice atunci când este în stare persistentă.

Următoarele antibiotice se recomandă pentru infecția respiratorie determinată de C. pneumoniae la adulți:

- Azitromicină 1 g/zi, priză unică, oral, timp de 5 zile;
- Claritromicină 500 mg, de două ori pe zi, oral, timp de 10 zile;
- Doxiciclină 100 mg, de două ori pe zi, oral, timp de 10-14 zile;
- Tetraciclină 500 mg, de patru ori pe zi, pe cale orală, timp de 10-14 zile;
- Levofloxacin 500 mg, o dată pe zi, intravenos sau oral, timp de 7-14 zile sau 750 mg oral/i.v., o dată pe zi, timp de 5 zile;
- Moxifloxacin 400 mg, o dată pe zi, oral, timp de 10-14 zile. [32]

Pentru copii se utilizează:

- Eritromicină (suspensie) 50 mg/kg corp/zi, în 4 prize, timp de 10-14 zile;
- Claritromicină (suspensie) 15 mg/kg/zi, în 2 prize, timp de 10 zile;
- Azitromicină (suspensie) 10 mg/kg/zi, o priză pe zi, urmată de 5 mg/kg, o dată pe zi, încă 4 zile.

Profilaxie. Măsurile *nespecifice* țin de regulile elementare de igienă și comportament în condiții de risc; se vor evita expunerea la frig și aglomerarea în spații închise.

Nu există măsuri de *profilaxie specifică,* nefiind disponibil un vaccin pentru prevenirea infecției cu C. pneumoniae.

BIBLIOGRAFIE

1. Hammerschlag M.R., Kohloff S.A., Gaydos C.A., Chlamydia pneumoniae. In Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2015, p.2174-2182.
2. Basarab M., Macrae M.B., Curtis C.M., Atypical pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2014;20:247.

3. Grayston J.T., Campbell L.A., Kuo C.-C., et al, A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. J Infect Dis 1990;61:618-625.
4. Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A., Goo Y.A.,. Wissler R.W, Benditt E.P., Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old), Proc Natl Acad Sci USA. 1995 Jul 18;92(15):6911-6914.
5. Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., et al, Chlamydia pneumoniae. Clin Microbiol Rev 1995;8:451-461.
6. Dowell S.F., Peeling R.W., Boman J., et al, Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001;33:492-503.
7. Shirai M., Hirakawa H., Ouchi K., et al, Comparison of outer membrane protein genes omp and pmp in the whole genome sequences of Chlamydia pneumoniae isolates from Japan and the United States. J Infect Dis 2000;181 (Suppl. 3):S524.
8. Asner S.A., Jaton K., Kyprianidou S., et al, Chlamydia pneumoniae: possible association with asthma in children. Clin Infect Dis 2014;58:1198.
9. Rizzo A., Domenico M.D., Carratelli C.R., Paolillo R., The role of Chlamydia and Chlamydophila infections in reactive arthritis. Intern Med 2012;51:113.
10. Chen J., Zhu M., Ma G., et al, Chlamydia pneumoniae infection and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2013;13:183.
11. Walter E.S., Byron E.B., Introduction to Chlamydia and Chlamydophila. In Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia, PA, 2010, p. 2439-42.
12. Burillo A., Bouza E., Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am 2010;24:61-71.
13. Jacquier N., Viollier P.H., Greub G., The role of peptidoglycan in chlamydial cell division: towards resolving the chlamydial anomaly. FEMS Microbiol Rev 2015;39:262.
14. Voiculescu M.Gh., Boli Infecțioase, Vol II. Edit. Medicală, București, 1990, 271-276,
15. Roulis E.., Polkinghorne A., Timms P., Chlamydia pneumoniae: modern insights into an ancient pathogen. Trends Microbiol 2013;21:120.
16. Fajardo K.A., Zorich S.C., Voss J.D., Thervil J.W., Pneumonia Outbreak caused by Chlamydophila pneumoniae among US Air Force Academy Cadets, Colorado, USA. Emerg Infect Dis 2015 Jun;21(6):1049-51
17. Conklin L., Adjemian J., Loo J., et al, Investigation of a Chlamydia pneumoniae outbreak in a Federal correctional facility in Texas. Clin Infect Dis 2013;57:639.
18. Utsumi M., Makimoto K., Quroshi N., Ashida N., Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature. Age Ageing 2010;39:299.
19. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., et al, Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med 2015 Jul;30;373(5):415-27.
20. Marchello C., Dale A.P., Thai T.N., et al, Prevalence of Atypical Pathogens in Patients with Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. Ann Fam Med 2016;14:552.
21. Dumke R., Schnee C., Pletz M.W., Rupp J., Jacobs E., Sachse K., et al, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012. Emerg Infect Dis 2015 Mar;21(3):426-34.
22. Choroszy-Krol I., Frej-Madrzak M., Jama-Kmiecik A., Sarowska J., Gosciniak G., Pirogowicz I., Incidence of Chlamydophila pneumoniae infection in children during 2007-2010. Adv Exp Med Biol 2013;788:83.
23. Hammerschlag M.R., Kohlhoff S.A., Chlamydia infections. In Cherry J.D., Harrison G.J., Kaplan SL, et al (eds.), Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2014, p. 2631.
24. Kurz H., Göpfrich H., Wabnegger L., Apfalter P., Role of Chlamydophila pneumoniae in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria. Pediatr Pulmonol 2009;44:873.

25. Choroszy-Krol I., Frej-Mądrzak M., Hober M., Sarowska J., Jama-Kmiecik A., Infections caused by Chlamydophila pneumoniae. Adv Clin Exp Med 2014 Jan-Feb;23(1):123-6.
26. Elargoubi A., Verhoeven P.O., Grattard F., Stephan J.L., Richard O., Pozzetto B., Acute encephalitis associated to a respiratory infection due to Chlamydophila pneumoniae. Med Mal Infect 2013 Aug;43(8):345-9.
27. Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S., Peyrani P., Marrie T.J., Rossi P., et al, A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007 May 15;175(10):1086-93.
28. Sharma L., Losier A., Tolbert T., et al, Atypical Pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydophila, and Mycoplasma Pneumonia. Clin Chest Med 2017;38:45.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Chlaymida pneumoniae Infection: Diagnostic Methods. https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/cpneumoniae/hcp/diagnostic.html.
30. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P., et al, Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). Clin Infect Dis 2013;57:485.
31. Benitez A.J., Thurman K.A., Diaz M.H., Conklin L., Kendig N.E., Winchell J.M., Comparison of real-time PCR and a microimmunofluorescence serological assay for detection of chlamydophila pneumoniae infection in an outbreak investigation. J Clin Microbiol 2012 Jan;50(1):151-3.
32. Kohlhoff S.A., Hammerschlag M.R., Treatment of Chlamydial infections: 2014 update. Expert Opin Pharmacother 2015;16(2):205-12.

PNEUMONIILE VIRALE

Simona Dobre (Bucșa)

Definiție. Pneumonia virală reprezintă un proces inflamator acut la nivelul interstițiului pulmonar, asociat sau nu cu alveolita și care se caracterizează prin discordanța dintre sărăcia semnelor clinice pulmonare (examen fizic pulmonar sărac sau normal) și gravitatea sindromului funcțional respirator. Din punct de vedere morfologic, modificările pulmonare sunt rezultatul efectului citopatic direct al virusurilor, precum și al fenomenelor inflamatorii induse de infecția virală și sunt predominant interstițiale. Ele se caracterizează prin infiltrat inflamator interstițial, cu prezența de limfomonocite, plasmocite, și prin modificări variabile de alveolită cu minim exsudat cu mononucleare în spațiile alveolare. Leziunile tind să ocupe bazele pulmonare și să aibă un caracter nesistematizat; adesea se extind, căpătând un aspect infiltrativ bilateral.

Agresiunea virală determină în plus și scăderea capacității de apărare locală, favorizând astfel apariția suprainfecțiilor bacteriene, care pot trece pe primul plan al tabloului clinic.

Istoric. Terminologia de pneumonie virală a fost recunoscută în ultimii 30 de ani, pe măsura izolării a peste 100 de tipuri de virusuri respiratorii prin examene virusologice și serologice, constituind un capitol important al patologiei respiratorii.

În 1872, Woilez introduce termenul de „congestie pulmonară", care cuprindea probabil și etiologia virală. Prima lucrare privind pneumoniile virale a apărut în 1935, în care se folosea termenul de „pneumonite gripale". În 1938 s-a introdus termenul de „pneumonite atipice". [1]

Terminologia de „pneumonie atipică" a apărut pentru a deosebi aceste pneumonii de cele acute lobare, cu un alt tablou clinic, epidemiologic, radiologic și de laborator. Termenul a fost ulterior criticat, întrucât acoperea pneumonii cu etiologie foarte variată, de la virusuri cu tropism respirator, la microorganisme din grupul Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella burnetii. [2,3,4]

În prezent, denumirea de „pneumonie atipică" este abandonată, fiind folosită doar provizoriu, până la identificarea agentului etiologic.

Etiologie. Un număr mare de virusuri poate determina pneumonii, la copii și adulți, iar, odată cu dezvoltarea testelor de amplificare genică, rolul lor în etiologia pneumoniei a fost clar definit. [5,6,7]

Studiile recente confirmă o etiologie virală la 15-29% dintre pacienții internați cu pneumonie, în special la grupele de vârstă mai înaintată. [7,8]

Pneumoniile virale pot fi primare sau secundare, ca manifestări în cadrul simptomatologiei unor infecții virale sistemice (rujeolă, varicelă, gripă, infecția cu virus cytomegalic etc.).

Spectrul etiologic al pneumoniilor virale cuprinde:

- *Virusul sincițial respirator* (VSR). Este cea mai comună cauză de pneumonie virală la sugarii sub 6 luni și copii mici (80-85%). [9,10]
- *Metapneumovirusul uman* (hMPV).
- *Adenovirusurile* (serotipurile 1, 3, 4 și 7). Frecvent implicate în infecțiile respiratorii la copii și adulții tineri.
- *Virusurile gripale.* Serotipul A este implicat în 1-3% din pneumoniile virale; în epidemii sau pandemii de gripă procentul crește la 40-60% din cazuri, la toate grupele de vârstă. Serotipul B este implicat în pneumoniile virale la adult. [9,10]
- *Virusurile paragripale.* Serotipurile 1, 2, 3 sunt implicate în pneumoniile virale care apar la copii. Serotipul 3 duce la apariția unor forme severe (mai ales la sugarii sub 6 luni). [11,12,13]
- *Rhinovirusurile.* Sunt implicate mai ales în apariția guturaiului, dar pot duce, uneori, la apariția pneumoniilor virale la adulți. [14,15,16]
- *Coronavirusurile.* Produc în general infecții respiratorii ușoare, de tipul rinofaringitei. În 2003, s-a identificat virusul SARS-CoV, agentul etiologic al sindromului respirator acut sever.

- *Virusul rujeolic.*
- *Herpesvirusurile* (virusurile Herpes simplex 1 și 2, virusul varicelozosterian, cytomegalovirusul, virusul Epstein-Barr). Sunt patogeni pulmonari la gazde cu imunitate celulară compromisă. [17]

Epidemiologie. Incidența pneumoniilor virale variază în funcție de zona geografică, de anotimp, de vârstă. În zonele temperate, cazurile de îmbolnăvire sunt mai frecvente iarna și primăvara.

Cazurile de pneumonie virală pot să apară sporadic, în focare familiale, în colectivități sau în epidemii întinse. Cei mai afectați sunt copiii și tinerii din colectivități, unde 30-50% din pneumonii sunt de etiologie virală. [18]

Tablou clinic. Pneumonia poate avea manifestări diferite, iar severitatea variază de la o formă ușoară și autolimitată, în cazul gazdei adulte imunocompetente, până la forme severe, cu detresă respiratorie acută, la pacienții imunocompromiși și la vârstele extreme.

Debutul bolii este insidios în 75% din cazuri, progresiv, precedat, deseori, de o infecție de căi respiratorii superioare cu anorexie, coriză, obstrucție nazală, indispoziție, eventual febră, mialgii. Alteori, debutul poate fi brusc, însă mai puțin dramatic față de pneumonia bacteriană.

În perioada de stare predomină simptomele generale (astenie, cefalee, frisoane mici și repetate, febră, tuse inițial uscată, rebelă la tratament, în chinte, apoi cu expectorație puțin abundentă, mucoasă) și sindromul funcțional respirator, cu tuse, dispnee cu tahipnee, cianoză și tiraj suprasternal și intercostal inferior, contrastând cu lipsa semnelor clinice de condensare pulmonară.

La examenul fizic este caracteristică discordanța între intensitatea simptomelor și sărăcia semnelor fizice. Uneori, examenul stetacustic este normal sau, pe fondul unui murmur vezicular aspru, bilateral, se disting fine raluri subcrepitante bazale, fără să existe semne de condensare pulmonară. Pe măsură ce boala progresează, ralurile devin difuze și pot apărea raluri sibilante, expir prelungit și wheezing.

Pneumonia din rujeolă. Rujeola poate determina mai multe tipuri de complicații pulmonare, *pneumonia interstițială* fiind cea mai frecventă după bronșita acută. De obicei, apare la câteva zile după rash și se manifestă cu febră, tuse inițial seacă, apoi cu expectorație mucoasă și adesea dispnee. Examenul fizic este neconcludent, cu rare raluri subcrepitante bazal și sibilante, dar, la examenul radiologic, se evidențiază leziuni infiltrative liniare, iradiind de la hil spre bazele pulmonare. Evoluția este în general autolimitantă, dar la copii poate fi urmată de constituirea bronșiectaziilor. Foarte rar duce la deces.

Mai rar, pneumonia interstițială apare în perioada prodromală (pneumonia morbiloasă precoce). Este mai rară la sugari și copii mici.

Infecția cu virus rujeolic este asociată și cu un tip special de pneumonie: *pneumonia cu celule gigante.* Afectarea pulmonară se caracterizează, din punct de vedere morfologic, prin infiltrat interstițial cu mononucleare, proliferarea celulelor alveolare și prezența de celule gigante cu incluzii intracelulare și intracitoplasmatice.

Suprainfecția bacteriană (pneumonia bacteriană secundară) poate constitui o complicație a pneumoniei virale din rujeolă, manifestă după ameliorarea simptomatologiei clinice de rujeolă; cei mai frecvenți germeni implicați sunt *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.*

Pneumonia din varicelă. Varicela determină rar complicații respiratorii, în special la nou-născuți și la adulții cu sistem imunitar compromis (10%).

Examenul fizic pulmonar este de obicei sărac. Se pot decela rare raluri fine inspiratorii sau sibilante. În formele severe de boală, murmurul vezicular este diminuat, cu prezența de raluri ronflante, sibilante și wheezing.

Pneumonia cu virus sincițial respirator (VSR). Este cea mai frecventă formă de pneumonie virală în primii 3 ani de viață ai copilului, în sezonul rece. VSR determină la sugar și copilul mic bronșiolită și pneumonie interstițială virală, iar la copilul mare infecții de căi respiratorii superioare. Ca tablou clinic, bronhospasmul și respirația șuierătoare sunt mult mai frecvente. [5]. Atelectazia segmentară, de lob mediu sau superior drept, poate complica evoluția pneumoniei cu VRS.

Pneumonia cu cytomegalovirus (CMV). Apare la persoane cu sistem imunitar deprimat: HIV/SIDA, transplantul măduvei osoase, transplant de organe, chimioterapie etc.

Pneumonia poate apărea și la gazda sănătoasă. Are o mortalitate ridicată chiar și cu terapie antivirală agresivă. [19]

Simptomele sunt nespecifice și pot include: tuse, febră, astenie, inapetență, mialgii, artralgii, dispnee. [20,21,22]

Pneumonia din gripă. Virusul gripal afectează structurile respiratorii la diverse niveluri: celule epiteliale ciliate, celule glandular-mucoase, celule alveolare și macrofage; în celulele infectate replicarea virală are loc în 4-6 ore, după care virusurile sunt eliberate și infectează celulele adiacente, infecția răspândindu-se în câteva ore de la câteva focare, la un număr mare de unități respiratorii. Pneumonia virală primară apare la persoane cu teren favorizant al infecției virale: mai ales la vârstnici, la persoane cu afecțiuni pulmonare cronice sau cardiace cu insuficiență cardiacă și, uneori, la femei însărcinate.

Manifestările clinice se instalează după un debut gripal tipic: cu semne de catar nazal, faringită, elemente de traheobronșită, asociate cu febră, cefalee, mialgii și artralgii. La 24-36 de ore apar dispnee progresivă,

cu tahipnee și respirație superficială, expectorație mucoasă cu striuri sanguine sau chiar hemoptizii; în scurt timp survin detresă respiratorie cu tahipnee, sete intensă de aer, tahicardie, cianoză și manifestări generale de hipoxemie severă, necontrolabile prin administrarea de oxigen. Pot fi prezente și manifestări extrarespiratorii gripale, miozită, miocardită, pericardită, meningoencefalită, insuficiență renală.

La examenul fizic, pe fondul unui murmur vezicular aspru bilateral, se disting raluri inspiratorii inițial în baze și care apoi devin difuze, odată cu progresia bolii; pot apărea raluri sibilante cu wheezing, de regulă nu există semne de condensare pulmonară.

Prognosticul bolii este sever, cu mortalitate ridicată datorită insuficienței respiratorii acute, tendinței de a dezvolta hipotensiune, CID și insuficiență renală acută. La cazurile cu evoluție favorabilă, se poate dezvolta ulterior o fibroză pulmonară.

Pneumonia cu virusul parainfluenzae. Virusul parainfluenzae tip 3 reprezintă, după VSR, a doua cauză de pneumonie virală la sugar și copil în primii 3 ani de viață. Tipurile 1 și 2 ale acestui virus determină epidemii de pneumonie, toamna și iarna, care afectează sugarii mai mari de 4 luni (în primele luni anticorpii materni oferă protecție).

Pneumonia cu virusul Herpes simplex. Este mai puțin frecventă, cu excepția pacienților cu imunosupresie, și poate rezulta din extinderea traheobronșitei herpetice în parenchimul pulmonar. [23,24,25]

Diseminarea hematogenă a virusului din localizarea mucocutanată, orală sau genitală poate, de asemenea, produce pneumonită interstițială bilaterală, copatogeni bacterieni, fungici și parazitari fiind frecvent prezenți. Rata mortalității în pneumonia HSV netratată la pacienții imunosupresați este mare (>80%). [23,24,25]

Pneumonia cu HSV1 se prezintă, de obicei, sub formă necrotizantă, focală.

Infecția HSV a fost, de asemenea, observată în asociere cu sindromul de detresă respiratorie acută. [26,27]. Majoritatea autorilor consideră că izolarea HSV în aspiratul bronșic în astfel de situații indică, de obicei, dovezi de reactivare la nivelul orofaringelui superior, mai degrabă decât pneumonie primară. Infecția pulmonară sau traheală poate să apară în special în context de intubare endotraheală sau nazogastrică de lungă durată. [28]

Cazurile de ***pneumonie în infecția cu virusul Epstein-Barr*** sunt rare; studiile au raportat prezența infiltrațiilor interstițiale în 3% până la 5% din cazuri. [29,30,31,32]

Atribuirea leziunilor pulmonare infecției cu EBV trebuie să se facă numai după ce alți agenți patogeni au fost atent excluși. [33]

Investigații biologice și paraclinice:

- *Examenele de laborator* uzuale arată o hemoleucogramă normală sau leucopenie cu neutropenie sau creșterea neutrofilelor imature.

• *Examenul sputei* indică prezența predominantă de celule mononucleare, iar flora microbiană este extrem de săracă și necaracteristică. Când intervine suprainfecția bacteriană, majoritatea celulelor din spută sunt polinucleare și există o abundență de bacterii.

Examenul radiologic: confirmă prezența pneumoniei (permite vizualizarea infiltrației pneumonice), stabilește extinderea și forma clinico-morfologică posibilă a pneumoniei; permite evaluarea în dinamică a procesului patologic, rezoluția sau progresarea infiltrației; confirmă posibilele complicații (colecția lichidiană pleurală, deteriorarea pulmonară).

Infecția virală a căilor respiratorii inferioare implică epiteliul respirator și parenchimul adiacent bronhiolelor terminale; difuz, se poate produce și congestia hemoragică a septurilor alveolare având drept corespondent radiologic: zone neuniforme de opacitate periferică în sticlă mată, consolidarea spațiului aerian și mici noduli difuzi. [Fig. 1]. [34]

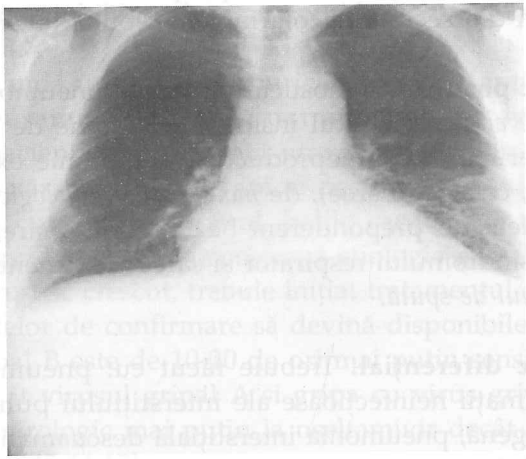

Fig. 1. Accentuarea desenului intersțitial peribronhovascular la un adult cu pneumonie interstițială.

Uneori, se poate face o mică distincție radiologică între diferite etiologii virale ale pneumoniei. [35,36]

Astfel, pneumonia gripală este asociată cu accentuarea tramei interstițiale cu opacități hilifuge, de intensitate subcostală, neomogene, care iradiază de la hil spre bazele pulmonare. Imaginile pot fi rapid evolutive, cu confluență rapidă și cu tendință de opacifiere a ambilor plămâni („imagine de plămân alb"). Se pot asocia mici revărsate pleurale bazale sau interlobare. În pneumonia variceloasă, examenul radiologic evidențiază infiltrate nodulare peribronhiale bilaterale, în câmpurile mediobazale, care pot conflua în formele severe de boală. Rezoluția poate fi rapidă (o săptămână) sau persistă până la 4 săptămâni. Pneumonia cu

adenovirus, care este mai frecventă la gazde imunocompromise, poate asocia bronhopneumonie bilaterală difuză, zone de suprainflație, atelectazie, opacități nodulare sau revărsate pleurale mici sau interlobare. [37]. În majoritatea cazurilor de SARS, cauzate de un coronavirus, există infiltrate interstițiale bazale bilaterale cu caracter progresiv. [38,39]

- *Evaluarea saturației cu oxigen a sângelui periferic* (SaO_2) prin pulsoximetrie, precum și evaluarea globală a schimbului gazos sunt necesare la pacienții cu semne de insuficiență respiratorie, la cei cu SaO_2 sub 90%. Hipoxemia (cu PaO_2 sub 60 mmHg) este un factor de prognostic nefavorabil și un criteriu de spitalizare în unitățile de terapie intensivă cu instituirea ventilației asistate.
- *Investigații pentru identificarea agentului etiologic:*
  - evidențierea antigenelor virale în produse patologice prin ELISA, anticorpi fluorescenți, teste rapide, Rt-PCR;
  - examene serologice – anticorpi specifici virali;
  - culturi din secreții nazofaringiene, spută, lavaj bronhoalveolar.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv al pneumoniilor virale este sugerat de *datele clinice* (debutul insidios, cu semne de afectare a căilor respiratorii superioare, tuse neproductivă, simptome extrapulmonare – mialgii, artralgii, cefalee, diaree), de *modificările radiologice* cu caracter reticulonodular, afectând preponderent bazele pulmonare, de discrepanța dintre prezența sindromului respirator și sărăcia examenului clinic și este întărit de *examenul de spută.*

Diagnostic diferențial. Trebuie făcut cu: pneumonii bacteriene, bronșiolită, inflamații neinfecțioase ale interstițiului pulmonar (alveolita fibrozantă criptogenă, pneumonia interstițială descuamativă sau pneumonia Hecht, cu celule gigante), mucoviscidoză, pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae. [40]

Evoluție și complicații. Majoritatea pacienților prezintă o evoluție satisfăcătoare în 10-14 zile. Regresiunea semnelor radiologice ale pneumoniei comunitare este mai lentă versus manifestările clinice.

Pneumonia este considerată vindecată în cazul dispariției complete (sau aproape complete) a semnelor și a simptomelor clinice, cu resorbția infiltratului radiologic. Normalizarea semnelor fizice nu poate fi considerată un criteriu strict de vindecare clinică, ținînd cont de faptul că acestea pot fi influențate de bolile asociate, de posibilitatea sechelelor postinflamatorii.

Factorii de risc în evoluția trenantă a pneumoniei sunt: vârsta peste 55 de ani, prezența comorbidităților (BPCO, insuficiența cardiacă cronică

– ICC, IRC, afecțiuni oncologice, DZ), etilismul cronic, tabagismul, evoluția severă a bolii, suprainfecțiile bacteriene.

Aproximativ 16%-27% din pneumoniile virale sunt infecții mixte virale și secundar bacteriene. [7,8]

S-a observat o aderență crescută a Streptococcus pneumoniae la celulele epiteliale traheale în prezența rhinovirusului; au fost raportate relații similare pentru enterovirusuri, ridicându-se problema dacă unele virusuri joacă un rol facilitator pentru infecțiile bacteriene, mai degrabă decât rolul de adevărați agenți patogeni pulmonari. [41]

Tratament. Terapia trebuie individualizată pentru fiecare caz, în funcție de etiologia probabilă, vârstă, afecțiuni asociate.

Tratamentul va combina măsuri etiologice, patogenice, simptomatice și igieno-dietetice.

Terapia etiologică:

– *Oseltamivir* – inhibitor de neuraminidază cu acțiune asupra virusului gripal A și B.

CDC recomandă utilizarea timpurie și sporită a antiviralelor de tip inhibitori de neuraminidază pentru tratament, în special în cazul populațiilor de pacienți care prezintă un risc crescut de complicații, inclusiv adulții cu vârsta de 65 de ani și peste; copiii mici; pacienții cu afecțiuni cronice, cum ar fi diabetul, bolile cardiace și astmul; femeile însărcinate. În cazul în care se suspectează etiologia gripală la un pacient grav bolnav sau cu risc crescut, trebuie inițiat tratamentul antiviral înainte ca rezultatele testelor de confirmare să devină disponibile. [42]

Virusul gripal B este de 10-20 de ori mai puțin sensibil la oseltamivir carboxilat decât virusul gripal A și gripa cu virus gripal B răspunde atât clinic, cât și virologic mai puțin la oseltamivir decât forma de boală cu virus gripal A. [43,44,45]

Se administrează în doză de 75 mg, de 2 ori pe zi, durata tratamentului este de 5-7 zile succesiv.

– *Zanamivir* administrat pe cale inhalatorie este asociat la adulți cu o reducere cu 40% a evenimentelor din tractul respirator inferior, care conduc la utilizarea de antibiotic și o reducere generală de 28% a prescripțiilor antibiotice. [46]

Zanamivir este la fel de eficace atât pentru tratamentul gripei A, cât și B. [47,48]

– *Ribavirina* – agent antiviral cu acțiune specifică pe virusul sincițial respirator și virusurile gripale A și B. Se administrează în aerosoli.

– *Amantadina* – cu acțiune principală asupra virusului gripal tip A.

– *Rimantadina* – acțiune similară amantadinei, dar cu efecte secundare reduse asupra SNC comparativ cu amantadina (penetrare redusă în sistemul nervos).

– *Acyclovir* – analog nucleozidic, a fost primul medicament antiviral eficient împotriva virusurilor herpetice și varicelozosterian. În pneumonia cu virus Herpes simplex, nu există studii controlate privind tratamentul antiretroviral. Acyclovir 15 mg/kg/zi i.v. poate fi luat în considerare. [49]. Durata tratamentului este de 10-21 de zile.

– *Ganciclovir* – analog nucleozidic cu activitate in vitro asupra herpesvirusurilor. Este utilizat în infecția cu cytomegalovirus (forme grave, cu risc vital sau risc de afectare a acuității vizuale). În pneumonia cu CMV nu a făcut proba eficacității terapeutice (la imunodeprimați).

Tratamentul patogenic: poate să nu fie necesar în formele ușoare și medii de boală, dar se impune cu necesitate în cazurile severe, cu decompensare cardiorespiratorie.

Astfel, se impun: corectarea hipoxiei secundare tulburărilor de hematoză prin oxigenoterapie, diminuarea componentei inflamatorii prin terapie antiinflamatorie (AINS sau corticoterapie), corectarea dezechilibrului acido-bazic, susținerea cardiacă cu soluții macromoleculare și agenți simpaticomimetici (dopamină).

Terapia simptomatică este administrată pentru diminuarea suferințelor pacientului:

– în paroxismele de tuse uscată, pentru *sedarea tusei* se pot administra antitusive(preparate de codeină);

– *decongestionante nazale;*

– *creșterea eliminării secrețiilor bronșice* se obține prin: hidratare corectă per os, drenaj postural și tapotaj toracic, administrare de mucolitice (acetilcisteină în aerosoli sau per os) și expectorante (glicerol guaiacolat sau guaiafenezină);

– combaterea hipertermiei prin administrare de *antitermice* și a durerilor toracice cu *antialgice.*

Măsurile igieno-dietetice presupun:

– repaus la pat în condiții de izolare, pentru a preveni suprainfecțiile bacteriene. Se va încuraja schimbarea frecventă a poziției corpului (întoarcerea de pe o parte pe cealaltă, semișezând), pentru a facilita respirația și expectorarea sputei;

– condiții ambientale de temperatură, cu aerisiri frecvente, și de umiditate de 75-80%.

– alimentație adecvată toleranței digestive, pierderilor de lichide și consumului caloric prin hipertermie.

BIBLIOGRAFIE

1. Rejmann H., Acute Infection of Respiratory Tract with Atypical Pneumonia. J Am Med Ass 1938;111,2377.

2. Goodrich B.E., Bradford H.A., The Recognition of Virus Type Pneumonia. Am J Med Sci 1942;204:2:163.
3. Voiculescu M., Nicolescu N., Pneumonia atipică. Rev Șt Med 1950;4:205.
4. Voiculescu M., Infecții nebacteriene ale aparatului respirator. Spitalul 1948;3-4:101.
5. Falsey A.R., Community-acquired viral pneumonia. Clin Geriatr Med 2007;23:535-552.
6. Falsey A.R., Walsh E., Viral pneumonia in older adults. Clin Infect Dis 2006;42:518-524.
7. Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., et al, Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: Prevalance, pathogens, and presentation. Chest 2008;134:1141-1148.
8. Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., et al, Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:42-48.
9. Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., et al, Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. Clin Infect Dis 2008;46:571-574.
10. Hamelin M.E., Cotes S., Laforge J., et al, Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Infect Dis 2005;41:498-502.
11. Wenzel R.P., McCormick D.P., Beam W.E. jr., Parainfluenza pneumonia in adults. JAMA 1972;221:294-295.
12. Falsey A.R., Cunningham C.K., Baber W.H., et al, Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. J Infect Dis 1995;172:389-394.
13. Englund J.A., Sullivan C.J., Jordan M.C., et al, Respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. Ann Intern Med 1988;109:203-208.
14. Falsey A.R., Walsh E., Viral pneumonia in older adults. Clin Infect Dis 2006;42:518-524.
15. Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., et al, Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: Prevalance, pathogens, and presentation. Chest 2008;134:1141-1148.
16. Serra M.C., Cervera C., Pumarola T., et al, Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. Eur Respir J 2008;31:618-624.
17. Figueiredo L.T., Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. J Bras Pneumol 2009 Sep 1;35(9):899-906. doi: 10.1590/S1806-37132009000900012. PMID 19820817.
18. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002 Apr 22;112 (Suppl. 6A):4S-12S. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01058-0.
19. Klemona E., Von Essen R., Henle G., et al, Infectious mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus and antibodies. J Infect Dis 1970;121:608-614.
20. Crothers K., Morris A., Huang L., Pulmonary complications of HIV infection. In Broaddus V.C., Mason RJ., Ernst J.D.S., et al (eds.), Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2016, cap. 90.
21. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2015, Cap. 140.
22. Madtes D.K., Pulmonary complications of stem cell and solid organ transplantation. In Broaddus V.C., Mason R.J., Ernst J.D., et al (eds.), Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2016, Cap. 91.
23. Ramsey P.G., Fife K.H., Hackman R.C., et al, Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. Ann Intern Med 1982;97:813-820.
24. Cook C.H., Yenchar J.K., Kraner T.O., et al, Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. Am J Surg 1998;176:357-360.
25. Graham B.D., Snell J.D. jr., Herpes simplex virus infection of the adult lower respiratory tract. Medicine (Baltimore) 1983;62:384-393.
26. Camps K., Jorens P.G., Demey H.E., et al, Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:758-759.
27. Prellner T., Flamholc L., Haidl S., et al, Herpes simplex virus - the most frequently isolated pathogen in the lungs of patients with severe respiratory distress. Scand J Infect Dis 1992;24:283-292.

28. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol I, 8th ed. ISBN: 978-1-4557-4801-3.
29. Mundy G.R., Infectious mononucleosis with pulmonary parenchymal involvement. Br Med J 1972;1:219-220.
30. Offit P.A., Fleisher G.R., Koven N.I., et al, Severe Epstein-Barr virus pulmonary involvement. J Adolesc Health Care 1981;2:121-125.
31. Andiman W.A., McCarthy P., Markowitz R.I., et al, Clinical, virologic, and serologic evidence of Epstein-Barr virus infection in association with childhood pneumonia. J Pediatr 1981;99:880-886.
32. Sriskandan S., Labrecque L.G., Schofield J., Diffuse pneumonia associated with infectious mononucleosis: Detection of Epstein-Barr virus in lung tissue by in situ hybridization. Clin Infect Dis 1996;22:578-579.
33. Haller A., von Segesser L., Baumann P.C., et al, Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: Case report and review. Clin Infect Dis 1995;21:206-209.
34. Kim E.A., Soo L.K., Primack S.L., et al, Viral pneumonias in adults: Radiologic and pathologic findings. Radiographics 2002;22:S137-149.
35. Sharma S., Radiological imaging in pneumonia: recent innovations. Curr Op Pulmon Med 2007 Mai 1:13(3):159-169. doi: 10.1097/MCP.0b013e3280f3bff4. PMID 17414122.
36. Shakeel Amanullah, Kavita Garg, Viral Pneumonia Imaging. Updated: Oct 22 2015.
37. Chong S., Lee K.S., Kim T.S., et al, Adenovirus pneumonia in adults: Radiographic and high-resolution CT findings in five patients. AJR Am J Roentgenol 2006;186:1288-1293.
38. Poutanen S.M., Low D.E., Henry B., et al, Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med 2003;348:1995-2005.
39. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., et al, Severe acute respiratory syndrome: Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. Radiology 2003;228:401-406.
40. Ceauşu E., Curs de boli infecțioase. Edit. Universitară „Carol Davila", București.
41. Hohenthal U., Vainionpää R., Nikoskelainen J., et al, The role of rhinoviruses in community acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:658-659.
42. Grohskopf L., 2017-2018 Influenza Vaccination Recommendations. Medscape Perspective. CDC Expert Commentary. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/885567. 2017 Sep 20; Accessed: Oct 12 2017.
43. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N., et al, Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. J Infect 2007;55:267-272.
44. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N., et al, A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: A Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. Clin Infect Dis 2006;43:439-444.
45. Sato M., Saito R., Sato I., et al, Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during successive winters in Niigata City, Japan. Tokoku J Exp Med 2008;214:113-120.
46. Kaiser L., Keene O.N., Hammond J., et al. Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. Arch Intern Med 2000;160:3234-3240.
47. Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists Study Group, Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. Lancet 1998;352:1877-1881.
48. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N., et al, Zanamivir treatment is equally effective for both influenza A and influenza B [letter]. Clin Infect Dis 2007;44:1666.
49. Ramsey P.G., Fife K.H., Hackman R.C., et al, Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. Ann Intern Med 1982;97:813-820.

ABCESUL PULMONAR

Raluca Vasilescu

Definiție. Reprezintă o arie bine delimitată de condensare și inflamație supurativă care evoluează către necroza parenchimului pulmonar, realizează nivel hidroaeric, cu o dimensiune mai mare de 2 cm.

Istoric. În 1920, o treime din pacienții cu abcese pulmonare mureau. Incidența și mortalitatea au scăzut constant, odată cu dezvoltarea antibioterapiei. [1]

Etiologie. Abcesul pulmonar este produs, de obicei, în 85% din cazuri (mai ales în cazul aspirației), de o floră de asociere cu implicarea germenilor anaerobi: *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Bacteroides, streptococi microaerofili.* Dintre aerobi – *stafilococi, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter* și *Serratia* spp.

Epidemiologie. Este mai frecvent la bărbați.

Patogenie. Abcesul pulmonar este asociat deseori cu imunodepresia (alcoolism, diabet zaharat, insuficiență renală, infecție HIV etc.), cu stările care favorizează aspirația (reflux gastroesofagian, afecțiuni neurologice și neuromusculare) și la cei cu boală periodontală. Pneumoniile cu Klebsiella și stafilococi se complică cel mai frecvent cu un abces pulmonar. Apariția sa este favorizată de prezența stenozelor bronșice (corpi străini sau obstrucție tumorală). Există și posibilitatea apariției de abcese pulmonare prin diseminare hematogenă (endocardita de valvă tricuspidă la consumatorii de droguri i.v., focare septice la distanță – tromboflebite septice, sepsis abdominopelvin etc.). [2]

Anatomie patologică. Apariția unui abces pulmonar presupune parcugerea mai multor etape – alveolită supurată focală (delimitată de parenchim pulmonar densificat inflamator), necroză, deschiderea focarului cu evacuare în bronhii și apariția nivelului hidroaeric; tromboze microvasculare adiacente.

Clinică. Evoluția este, de obicei, trenantă, timp de mai multe săptămâni, cu febră, stare septică progresivă, tuse cu expectorație purulentă abundentă (bronhoree), frecvent fetidă, uneori vomică sau hemoptizie. Anemia apare frecvent. Pot surveni complicații, precum empiemul și piopneumotoraxul.

Abcesul este considerat acut în primele 4-6 săptămâni de evoluție, ulterior persistența sa fiind etichetată drept abces cronic.

Diagnostic. Bacteriologic se efectuează frotiul Gram, care evidențiază floră polimorfă și culturi. Hemoculturile sunt importante în cazul endocarditelor de cord drept și a focarelor supurate la distanță.

Hemograma evidențiază leucocitoză importantă cu neutrofilie și anemie în cazurile cu evoluție prelungită.

Radiologic se descrie o opacitate bine delimitată, cu nivel orizontal de lichid, localizată mai frecvent în segmentul posterior al lobilor superiori și apicalul lobilor inferiori (zone unde este favorizată aspirația). Este de 2 ori mai frecvent pe dreapta, datorită factorilor anatomici.

Tomografia computerizată (CT) ajută la diferențierea de colecțiile pleurale (pentru abcesele periferice) și aduce elemente pentru etiologia neoplazică.

Bronhoscopia decelează prezența corpilor străini și a tumorilor endobronșice și permite toaleta bronșică, cu aspirarea puroiului, ca și manevre de dezobstrucție tumorală (laserterapie).

Rar se folosește puncția ecoghidată/sub control CT pentru abcesele periferice care nu evoluează favorabil sub tratament antibiotic empiric cu spectru larg.

Diagnostic diferențial. Se face cu tumori pulmonare necrozate, granuloame (Wegener), infarct pulmonar, chisturi aeriene/bule de emfizem suprainfectate, noduli reumatoizi, noduli pneumoconiotici, tuberculoză, sechestrații pulmonare, hernie hiatală.

Tratament. *Tratamentul etiologic* se adresează unei asocieri de germeni (cu implicarea uzuală a anaerobilor în peste 50% din cazuri). Tratamentul actual se efectuează cu clindamicină i.v., urmată de ampicilină-sulbactam, moxifloxacin, p.o.

În cazul unor etoilogii rare, precum etiologia fungică, Nocardia, mycobacterii, paraziți, se efectuează tratamentul țintit specific acestor etiologii.

Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni (până la rezoluția radiologică completă).

Tratamentul patogenic constă în drenajul postural și împiedicarea aspirației.

Tratamentul chirurgical al cavității restante, empiemului secundar din spațiul pleural, rezecție tumorală.

90% din cazuri se vindecă cu tratament medical adecvat, administrat pe o durată corespunzătoare.

O treime din cazuri se complică cu empiem pleural cu sau fără fistulă pleurobronșică.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan M. Al. (sub red.), Pneumologie. Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 2008.
2. Complex Pleuropulmonary Infections. Eur Respir Monograph 2013 Sep;61.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. May 2015.
4. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5th ed. 2015.
5. La pneumologie fondée sur les preuves. Éditions Margaux Orange, 2002.

PLEUREZII INFECŢIOASE NON-TUBERCULOASE

Raluca Vasilescu

Definiţie. Reprezintă o colecţie pleurală infecţioasă cu predominanţă de polimorfonucleare neutrofile şi evidenţierea sau nu de germeni pe frotiul Gram sau în culturi, cu pH acid, indicator al evoluţiei spre empiem pleural.

Etiologie. Cel mai frecvent, etiologia este bacteriană, mai rar parazitară şi fungică. Se izolează bacterii din lichidul pleural sau hemoculturi în 60-70% din cazuri. Germenii frecvent întâlniţi sunt *streptococii (milleri* şi *pneumoniae)* în 50% din cazuri şi stafilococii, urmează germenii anaerobi şi Gram negativi.

Epidemiologie. Incidenţa este mai mare la vârste extreme şi la bărbaţi (B/F – 2/1). Apariţia este favorizată de imunodepresie, diabet zaharat (20% din cazuri), alcoolism, malnutriţie, patologie pulmonară cronică, epilepsie, aspiraţie, instrumentarea cavităţii pleurale, traumatisme penetrante, perforaţie esofagiană, chirurgie toracică, consum de droguri i.v. [1]

Patogenie. Pleurezia complică frecvent o pneumonie comunitară (cea mai frecventă cauză), prin apariţia unei pleurezii parapneumonice, care poate evolua către empiem pleural. Infecţia primară a cavităţii pleurale este consecinţa bacteriemiei.

Anatomie patologică. În citologia lichidului pleural predomină neutrofilele. Macroscopic, se evidenţiază hiperemie, pleură îngroşată, depozite fibrinoase şi aderenţe (colecţie pleurală „complicată").

Clinică. Din punct de vedere clinic, se manifestă cu febră, dureri toracice, semne percutorii și stetacustice, caracteristice pentru o colecție pleurală (reducerea ampliației pulmonare, matitate și reducerea murmurului vezicular). Poate fi asociată sau nu unei pneumonii inițiale (raluri crepitante inițial).

Diagnostic. Radiografia pulmonară standard și profil evidențiază efuziunea pleurală asociată sau nu unei condensări parenchimatoase.

Ecografia transtoracică poate evidenția colecția pleurală complicată (îngroșare pleurală, septare, ecouri flotante, ecogenitate crescută a lichidului).

Examenul macroscopic (1), bacteriologic (2), biochimic (3) și citologic (4) al lichidului pleural este obținut prin toracocenteză [Tabelul I]:

1. Macroscopic – lichid pleural turbid până la aspect franc purulent (miros fetid în cazul implicării florei anaerobe).
2. Bacteriologic – evidențierea de germeni pe frotiul Gram, uneori floră polimorfă (sugerează implicarea anaerobilor), cu creștere sau nu în cultură.
3. Biochimic. [1]
4. Citologic – predominanța polimorfonuclearelor neutrofile.

TABELUL I

Lichid pleural	Pleurezie neutrofilică necomplicată	Empiem
Proteine	**Exsudat, >3 g/dl**	**Exsudat, >3 g/dl**
Glicopleurie	N sau ușor scăzută	Scăzută, <60 mg/dl
LDH	Crescut, dar <500 U/l	Mult crescut, chiar >1 000 U/l
pH	**7,2-7,4**	**<7,2**
Germeni	**+/– frotiu**	**++/+++**

Exsudatul pleural parcurge 3 stadii – parapneumonic simplu, complicat și empiem – diferențiate prin aspectul macroscopic al lichidului pleural (de la citrin, la turbid și în final franc purulent), scăderea pH (și a glicopleuriei), care la valoarea de 7,2 impune drenajul pleural, evidențierea germenilor pe frotiu și în cultură (negativă, inițial).

Hemocultura poate fi pozitivă, ceea ce permite identificarea germenului care nu a crescut din lichidul pleural.

În era preantibiotică, etiologia era dominată de pneumococ, urmat de streptococul piogen, stafilococul auriu și anaerobi. În prezent, în 60%

din cazuri sunt izolați germeni Gram pozitivi (*Streptococcus milleri* la adult și *pneumococ* la copii, urmează *stafilococul),* Gram negativi aerobi *(Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas* și *Klebsiella)* și anaerobi *(Peptostreptococcus, Fusobacterium* etc.).

Diagnostic diferențial. Se face cu abcesul pulmonar periferic, neoplazia pleurală, ruptura esofagiană (necesită tomografie computerizată de torace).

Tratament. *Tratamentul etiologic:* antibiotice cu spectru larg (peniciline cu inhibitori de betalactamază, cefalosporine generația a III-a, fluorochinolone, carbapeneme și Vancomicină în infecțiile nozocomiale). Uzual, tratamentul se administrează i.v. 5-7 zile, apoi p.o. timp de 3-4 săptămâni. Nu se recomandă administrarea intrapleurală.

Tratamentul patogenic constă în drenaj pleural pe tub în cazul empiemului, lavaj pleural cu ser fiziologic, eventual debridare prin toracoscopie video-asistată.

Mortalitatea rămâne crescută (15-20%). Este necesară o supraveghere prelungită peste 3 luni pentru aprecierea modului de vindecare. Poate fi necesară ulterior o intervenție chirurgicală corectivă – de exemplu, pentru o pahipleurită extinsă.

Prevenție. Necesită diagnosticul și tratamentul corespunzător al pneumoniilor inițiale, echilibrarea metabolică la pacientul diabetic, sterilitatea perfectă a instrumentării cavității pleurale.

BIBLIOGRAFIE

1. Complex Pleuropulmonary Infections. Eur Respir Monograph. 2013 Sep;61.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. May 2015.
3. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5th ed. 2015.
4. La pneumologie fondée sur les preuves. Éditions Margaux Orange, 2002.

INFECȚIILE PULMONARE CU ANAEROBI

Ionel Ciutică

Etiologie. Germenii anaerobi responsabili de supurațiile putride pulmonare sunt: diverse varietăți de streptococi *(foetidus, putridus, anaero-*

bius), Fusobacterium, Prevotella etc. Mulți dintre germenii menționați sunt saprofiți obișnuiți ai cavității bucofaringiene și căilor aeriene, dar devin patogeni în condiții locale (ischemie, anoxie) sau condiții generale (scăderea rezistenței imunologice a organismului). Saliva conține ca germeni saprofiți $10^8/mm^3$ bacterii aerobe-anaerobe, dar anaerobii exclusiv sunt în cantitate de $10^7/mm^3$. Cifra anaerobilor este de 10 ori mai mare decât cea a aerobilor și crește considerabil în caz de infecție bucală (în special dentară), floră ce poate fi aspirată în căile respiratorii inferioare. La alcoolici, la care există frecvent infecții dentare, apare o pneumonie necrozantă sau un abces pulmonar cu floră anaerobă *(Prevotella, Fusobacterium).*

Epidemiologie. *Căile de pătrundere* (a bacteriilor):

– calea aeriană, cea mai importantă, cu propagarea de-a lungul arborelui traheobronșic a bacteriilor exogene sau endogene (saprofite în cavitatea bucală). Factorii favorizanți în acest caz sunt reprezentați de: tulburări ale deglutiției, stază traheobronșică la bolnavii intubați sau stază printr-o tumoră bronșică;

– calea hematogenă, în cursul bacteriemiilor, duce la constituirea supurațiilor pulmonare cu anaerobi prin diverse mecanisme: embolie septică, suprainfectarea unor afecțiuni preexistente (cancer bronșic, bronșiectazii, corpii străini ajunși în bronhii prin deglutiție sau aspirație în caz de abolire a reflexului de tuse în alcoolismul acut, stări comatoase, anestezie generală, afecțiuni neurologice, după amigdalectomii, chisturi hidatice, hematoame posttraumatice);

– pe cale limfatică sau prin efracție de la focarele din vecinătate: abcese (subfrenice, hepatice, mediastinale), fistule esofagobronșice, empieme pleurale;

– inoculare directă (posttraumatic, postoperator).

Tablou clinic. Infecția pulmonară cu anaerobi, produsă prin aspirație se asociază cu patru sindroame clinice: pneumonia de aspirație; pneumonia necrozantă; abcesul pulmonar și empiemul.

Pneumonia de aspirație. Evoluția este în general lentă cu: subfebrilități, stare generală alterată, tuse cu expectorație.

Abcesul pulmonar. Pacienții prezintă febră, frisoane, stare generală alterată, scădere ponderală, sputa urât mirositoare. Simptomatologia se dezvoltă pe parcursul mai multor săptămâni. Abcesul pulmonar poate evolua spre gangrenă pulmonară, situație în care starea generală este mai alterată, predomină fenomenele toxice, expectorația este mai fluidă, cu aspect brun-negricios, cu resturi de țesut pulmonar sfacelat, mirosul este extrem de fetid, perceput de la distanță.

Empiemul pulmonar. Tabloul clinic este asemănător cu cel din abcesul pulmonar, pot exista și dureri toracice pleuritice. Empiemul poate fi consecința extinderii unui proces subdiafragmatic.

Diagnostic. *Examinări paraclinice:* sindromul inflamator este prezent. Examenele radiologice, tomografice, bronhografice și bronhoscopia, coroborate cu examenul clinic, permit formularea diagnosticului, precizarea extinderii supurației precum și raporturile ei cu organele vecine. Examenul expectorației sau al puroiului recoltat prin aspirație bronhoscopică din cavitatea supurată va completa diagnosticul cu informații de ordin etiologic.

Culturile necesită o prelucrare specială pentru anaerobi, în absența aerului.

Diagnostic diferențial: în situația unei pneumonii cu anaerobi, diagnosticul diferențial se realizează cu: tuberculoza pulmonară, embolia pulmonară, patologia neoplazică, chistul hidatic pulmonar, bronșiectazia, corp străin bronșic etc.

Complicații. Pot fi perforația în cavitatea pleurală cu formarea pleureziei sau piopneumotoraxului, bronșiectazii, reacții diafragmatice sau colecții subfrenice, metastaze septice.

Infecțiile cu anaerobi sunt grave, mortalitatea putând ajunge până la 50%.

Factorii de gravitate sunt: șocul toxiinfecțios cu *Clostridium* sau cu alți anaerobi, evoluția necrozantă și supurativă cu *Peptostreptococcus, Bacteroides,* terenul (vârsta înaintată, alcoolismul, deficitul imunitar).

Tratament. Antibioterapie:

– Nitroimidazoli (sunt activi pe anaerobi, cu excepția Proprionibacterium, Peptostreptococcus și a streptococilor anaerobi). În caz de infecție polimicrobiană se asociază o β-lactamină la nitroimidazoli.

– Penicilină G în doză mare sau aminopeniciline (în caz de anaerobi nonproducători de β-lactamaze; Clostridium, Peptostreptococcus).

– Amoxicilină-acid clavulanic } pentru anaerobii producători
– Ticarcilină-acid clavulanic } de betalactamaze.

– Piperacilină-tazobactam (Bacteroides, Fusobacterium).

– Imipenem.

– Nitroimidazoli + o betalactamină cu un inhibitor de betalactamază (în caz de Bacteroides fragilis, producător de carbapenemază).

Profilaxie

– descoperirea și tratarea focarelor infecțioase pulmonare;

– descoperirea și tratarea focarelor infecțioase aflate la distanță de plămâni: sinuzite, amigdalite, flebite, infecții puerperale etc.;

– prevenirea aspirațiilor de materiale septice în caz de: amigdalectomie, stări comatoase, anestezie generală, afecțiuni digestive cu reflux gastroesofagian, afecțiuni neurologice cu tulburări de deglutiție.

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Constantin Marica, Mihaela Tănăsescu, Mara-Amalia Bălteanu

Conform estimărilor OMS, aproximativ 1/3 din populația globului (1,9 miliarde de oameni) este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis;* ceea ce constituie un imens rezervor de infecție. Majoritatea celor infectați provine din țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare.

Prevalența infecției și a bolii tuberculoase, precum și mortalitatea prin această boală sunt în relație direct proporțională cu sărăcia, supraaglomerarea și nivelul igienico-sanitar redus.

În anul 2014, tuberculoza (TB) a ucis 1,5 milioane de oameni (1,1 milioane HIV negativi și 0,4 milioane HIV pozitivi).

La nivel mondial, se estimează că 10,4 milioane de persoane s-au îmbolnăvit de tuberculoză în 2015: 5,8 milioane de bărbați, 3,4 milioane de femei și 1,2 milioane de copii. La nivel global, 12% dintre cazurile noi de TB în 2015 au fost la HIV pozitivi.

Din cele 480 000 de cazuri de MDR-TB (MDR, multidrog-rezistență) estimate în 2014, doar aproximativ un sfert (123 000) a fost detectat și raportat. În același an, un număr estimat de 190 000 de oameni a murit de MDR-TB.

În ciuda progreselor înregistrate și a faptului că aproape toate cazurile pot fi tratate, TB rămâne una dintre cele mai mari amenințări din lume.

România ocupă locul VII în regiunea OMS – Europa și locul I în UE cu o incidență globală a TB de 4,1 ori mai mare decât în UE și de 1,9 ori față de regiunea OMS – Europa.

Începând cu anul 2002, datorită endemiei ridicate a TB, România a fost clasată printre cele 18 țări cu prioritate crescută din zona europeană a OMS, necesitând un control atent al TB, asistență tehnică din partea OMS și a Centrului european de prevenire și control al bolilor (European Centre for Disease Prevention and Control = ECDC) și chiar sprijin în

procurarea de medicamente antituberculoase prin intermediul unor structuri internaționale, precum Global TB Drug Facility (GDF).

Din anul 2003, evoluția endemiei prin tuberculoză în țara noastră s-a caracterizat printr-o tendință evidentă de scădere a principalilor indicatori epidemiometrici, o contribuție esențială având-o extinderea Strategiei DOTS, încă din anul 2005, la scara întregii țări.

Între 2002 și 2016 rata incidenței globale a TB în România a scăzut cu 54,6%, situându-se în 2016 la 64,9‰ de locuitori. [Fig. 1]

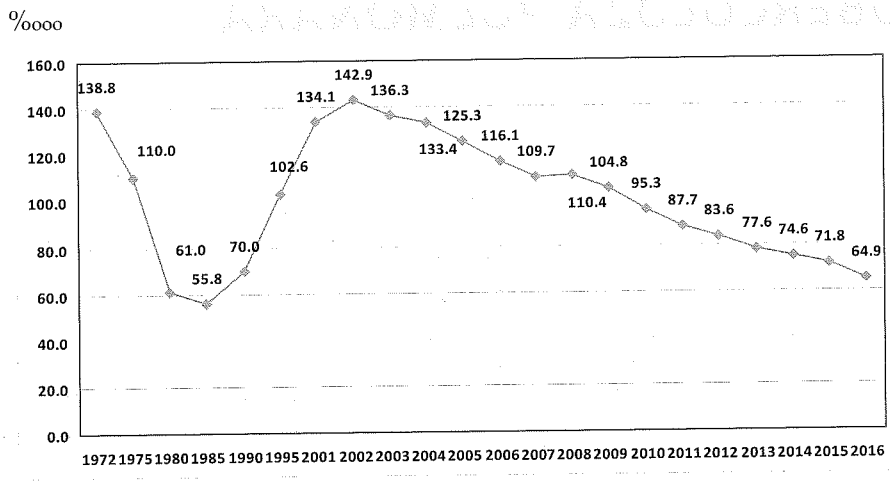

Fig. 1. Incidența globală a TB în România 1972-2016.

Mortalitatea prin TB are, de asemenea, o tendință constantă la scădere în ultimii ani (rata mortalității scăzând cu 50,9% între 2002 și 2015, în 2015 situându-se la 5,3‰). [Fig. 2]

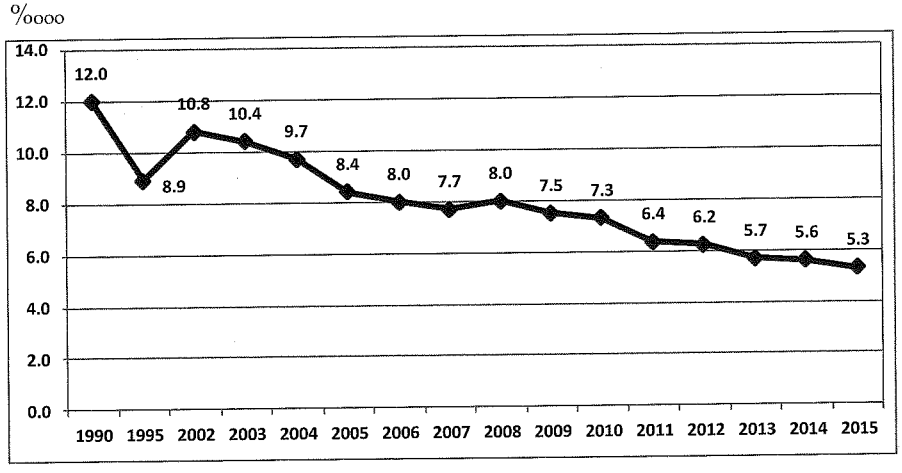

Fig. 2. Mortalitatea prin TB în România.

Incidența TB la copii a înregistrat o scădere cu 59,7% în 2016 comparativ cu 2002, situându-se acum la 19,45‰. [Fig. 3]

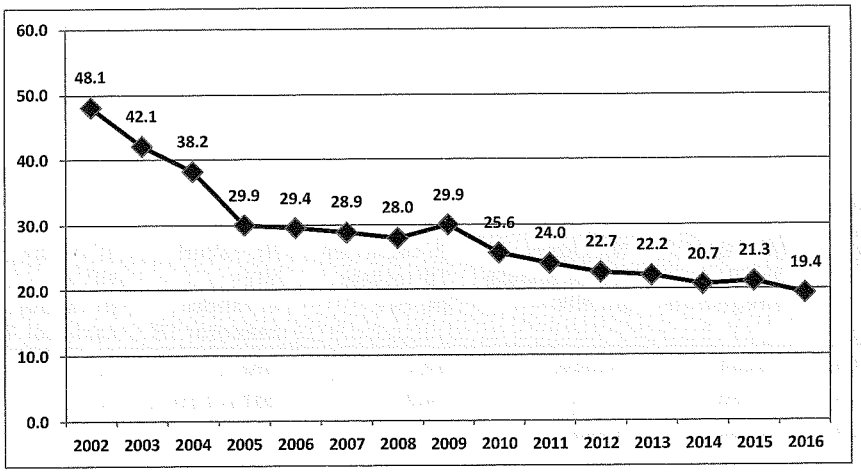

Fig. 3. Incidența TB la copii în România.

Începând cu anul 2008 se observă o scădere și în numărul cazurilor de MDR-TB înregistrate anual, dar o creștere anuală (nu cu un număr mare de cazuri, dar constantă) a cazurilor de tuberculoză, cu rezistență de tip XDR (rezistență extensivă). [Fig. 4]

Numărul real de cazuri de tuberculoză multidrog rezistentă însă ar putea fi subestimat, datorită faptului că încă nu se efectuează antibiograme pentru toate cazurile TB pozitive în culturi.

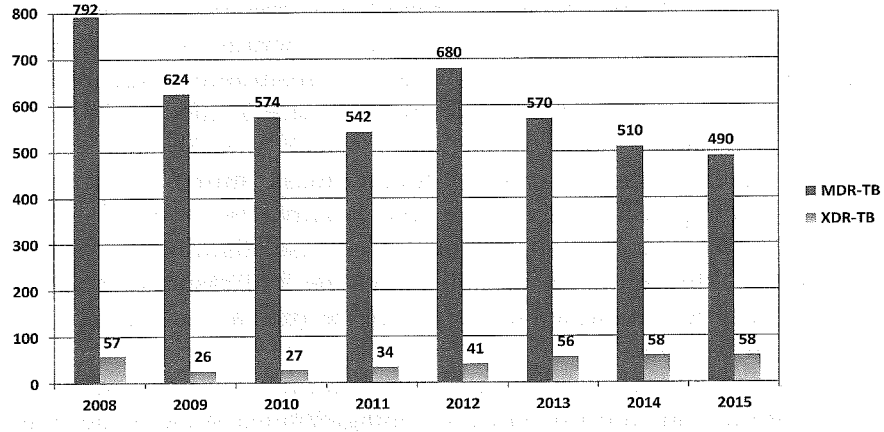

Fig. 4. Cazurile MDR-TB și XDR-TB notificate în România, 2008-2015.

Epidemiologia HIV-TB în România. Conform estimărilor Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), în 2012, în România, seropozitivii HIV erau estimați între 14 000 și 21 000. Seroprevalența HIV estimată la cazurile noi de TB este scăzută în România, fiind estimată la 2,8%, în 2014. Cazurile noi HIV-TB notificate reprezintă mai puțin de 60% din cele estimate, datorită faptului că încă nu se face screening-ul HIV la toți bolnavii cu TB (69,5% în 2014). [Tabelul I]

TABELUL I

An	Nr. cazuri de TB înregistrate	Nr. cazuri de TB testate pt. HIV	% cazuri de TB testate pt. HIV	Nr. cazuri HIV+ în rândul cazurilor TB	% cazuri HIV+ în rândul cazurilor TB
2005	**29,288**	**10,860**	**37,1**	**160**	**1,5**
2008	**24,680**	**6,123**	**24,8**	**202**	**3,3**
2009	**23,164**	**6,443**	27,8	214	3,3
2010	21,059	7,833	37,2	241	3,1
2011	19,202	9,623	50,1	244	2,5
2012	18,190	10,402	57,2	237	2,3
2013	16,689	10,403	62,3	271	2,6
2014	15,899	11,046	69,5	311	2,8

La începutul mileniului al III-lea, tuberculoza, deși cea mai veche boală infectocontagioasă a omenirii, își păstrează caracterul de gravitate, iar tratamentul tuberculozei pare insuficient pentru formele rezistente.

Procesul epidemiogen tuberculos reprezintă un complex de evenimente epidemiologice, a căror succesiune facilitează transmiterea și difuziunea infecției cu mycobacterii tuberculoase, precum și transformarea infecției în boală într-o comunitate umană, și include: sursa de infecție (agentul patogen), căile și mecanismele de transmitere a agentului patogen conducând la infecție, căile de transformare a infecției în boală și organismul receptor.

Principalele surse de infecție tuberculoasă sunt bolnavii cu TB pulmonară contagioasă – cu microscopie pozitivă (+), dar și cei cu TB extrapulmonară dacă au leziuni active, deschise, fistulizate. Mult mai rar, animalele bolnave de TB, mai ales bovinele, pot răspândi boala prin produsele lor naturale (lapte) sau prin dejecte (urină, materii fecale), pe calea prafului bacilifer.

Transmiterea infecției cu MTB este interumană, preponderent pe cale respiratorie, dar infecțiozitatea și contagiozitatea surselor de infecție TB diferă.

Gradul de infectivitate a sursei depinde de numărul de bacili tuberculoși eliminați în unitatea de timp, virulența și patogenitatea ba-

cililor, continuitatea (ritmul) și durata eliminării acestora; iar indicele de contagiozitate depinde de intimitatea și durata relațiilor stabilite între sursa de infecție și contacții acesteia, măsurile de chimioterapie și profilaxie individuală aplicate în focarul de TB. După instituirea tratamentului antituberculos, în cazul surselor cu bacili chimiosensibili, gradul de infectivitate și indicele de contagiozitate diminuează semnificativ, prin distrugerea in situ a bacililor tuberculoși.

Factorii care facilitează transmiterea infecției:

– gradul de infectivitate a sursei eliminatoare de bacili: sursele cu microscopie pozitivă (M+) necesită 5 000-10 000 bacili/1 ml spută, fiind mult mai contagioase decât cele bK cu microscopie negativă și cultură pozitivă (M- C+);

– abundența florei mycobacteriene și debitul crescut de bacili în unitatea de timp; intimitatea dintre contact și sursă (bolnavul eliminator de bacili sau contaminant);

– tipul contactului (intrafamilial, extrafamilial – de frecventare);

– durata contactului (ocazional, intermitent, permanent);

– chimiosensibilitatea bacililor tuberculoși la tuberculostatice;

– mediul în care are loc contactul infectant (aglomerări umane, spații neventilate, colectivități închise).

Organismul receptor: riscul de infecție sau de îmbolnăvire TB depinde de calitățile epidemiologice ale agentului patogen, modalitatea de contaminare și reactivitatea terenului individual.

Rezistența (imunitatea) este condiționată de factori genetici, tipul și magnitudinea infecției tuberculoase în teritoriu. Imunitatea este condiționată atât genetic, cât și de condițiile actuale ale endemiei tuberculoase, în timp ce individul, considerat teren receptiv, poate fi expus permanent influențelor mediului extern. Astfel, într-un mediu cu endemie TB crescută, riscul de infecție și îmbolnăvire este evident, iar modalitățile de înlănțuire a verigilor procesului epidemiogen al tuberculozei și asocierea cu diverși factori de risc ai infecției și îmbolnăvirii reprezintă *factorii determinanți ai transmiterii și propagării infecției și bolii în colectivitățile umane.*

Contactul unui bolnav de TB este considerat persoana care stă în preajma unui bolnav de TB contagios, la distanța unei conversații, pe o durată de cel puțin 4 ore.

Factorii favorizanți ai infecției și îmbolnăvirii sunt: vârsta (prima copilărie, pubertatea și adolescența, vârsta ftiziogenă a adulților tineri, vârsta a III-a), sexul (fetele în perioada pubertății), tipul constituțional (longilin astenic – tuberculinic), deficitele imune congenitale (timice) sau dobândite (infecția HIV/SIDA), bolile infecțioase anergizante (virale, bacteriene), bolile asociate (comorbidități, precum: diabetul zaharat, etilismul cronic, psihopatiile, neoplaziile, silicoza, boala ulceroasă), tratamentele prelungite cu citostatice, imunosupresoare, corticosteroizi, stările fiziolo-

gice speciale (sarcina, lehuzia), denutriția, fumatul, consumul de droguri intravenoase, etilismul cronic.

După expunerea la MTB, procesul patogenic poate urma 2 etape:

1. *prima etapă, de la expunerea la sursa de infecție, până la apariția sau nu a infecției* tuberculoase oculte (asimptomatice) sau simptomatice, manifestă;

2. *a doua etapă, de la infecție la îmbolnăvire,* cu formele cunoscute de TB primară, TB secundară sau forme de continuitate primosecundare (descrise de Aschoff).

Prima etapă, de la expunere la infecție, se referă, de fapt, la riscul de infecție și este influențată, în principal, de către factorii exogeni, precum:

– tipul sursei de infecție [sursele patent bacilifere bK M+ (microscopie pozitivă) sunt mult mai contagioase decât cele paucibacilifere cu bK C+ (microscopie negativă, cultură pozitivă)];

– intimitatea dintre contact (persoană expusă) și sursă (bolnavul eliminator de bacili);

– tipul contactului (intrafamilial, extrafamilial);

– durata contactului (contact ocazional, permanent);

– gradul de infectivitate bK a sursei (spută M+ > spută M– C+);

– chimiosensibilitatea bacililor tuberculoși (cei chimiorezistenți sunt mai puțin virulenți decât cei chimiosensibili);

– mediul în care are loc contactul (aglomerări umane, spații neventilate, colectivități închise).

Riscul de îmbolnăvire depinde preponderent de factorii endogeni și exogeni ai îmbolnăvirii.

Factorii de risc endogeni constau în susceptibilitatea nativă individuală la boală; nivelul de eficiență a imunității mediate celular; vârsta la care se produce primoinfecția tuberculoasă; bolile asociate în relație de sintropism cu TB (comorbidități cu frecvență mai mare decât indică legile hazardului): silicoza, diabetul zaharat, ulcerul gastroduodenal, etilismul cronic, psihopatiile, infecția HIV/SIDA.

Factorii de risc exogeni (de mediu extern) pot fi socio-economici (inclusiv profesionali), precum expunerea cronică profesională în staționare și ambulatorii TB, grupe profesionale periclitante (ex. profesorii) și grupe profesionale periclitate (navetiștii, șomerii), cei fără locuință (homeless), sau socio-culturali, cum ar fi igiena deficitară, nivelul cultural și sanitar redus, noncomplianța la tratamentul antituberculos.

Grupele de risc sunt acele grupuri la care fie riscul de a contracta infecția tuberculoasă este mai mare decât în populația generală, fie probabilitatea de a evolua spre boală la persoanele infectate este mai mare.

Din punct de vedere epidemiologic, principalele grupe de risc sunt:

– persoanele infectate cu HIV;

– deținuții din penitenciare;

- rromii; imigranții; refugiații;
- persoanele fără locuință;
- persoanele instituționalizate (în case de îngrijire, azil);
- persoanele din colectivități închise;
- personalul din unitățile sanitare;
- pacienții din spitalele de monospecialitate pneumologică;
- alcoolicii, toxicomanii;
- persoanele cu leziuni fibroase pulmonare;
- contacții bolnavilor TB;
- turiștii care călătoresc în zone cu endemie crescută a TB.

Diagnostic:

Diagnostic radiologic al TB

Are un rol important în suspectarea bolii, punând în evidență modificările sugestive utilizate în practică drept argumente pentru diagnosticul TB pulmonare neconfirmate bacteriologic, dar este extrem de important să se ia în considerare limitele diagnostice semnificative ale metodei radiologice.

Metoda radiologică de elecție este cea convențională: radiografia toracomediastino-pleuropulmonară în incidență postero-anterioară. Ca metode suplimentare de investigație paraclinică pot fi recomandate ecografia toracică pentru patologia pleurală; computer tomografia (CT) de torace, care are posibilitatea să confirme adenopatia mediastinală, să evidențieze leziunile de diseminare bronșică (copac înmugurit), miliara, leziuni cavitare mici, atelectazii, bronșiectazii și alte leziuni secheleare (fibroze, distrofii buloase, pahipleurite) și permite și diagnosticul diferențial; PET-CT poate face distincție între leziunile tumorale benigne versus maligne, cu riscul rezultatelor fals pozitive în cazul tuberculomului (captează fluorodezoxiglucoza).

În infecția TB latentă, radiografia toracică normală confirmă absența bolii la infectatul TB asimptomatic.

În ***TB primară,*** semnele radiologice sunt puțin caracteristice, apar și în absența semnelor clinice, fiind de cele mai multe ori o descoperire întâmplătoare în cadrul anchetei epidemiologice (controlul contacților).

a) *Complexul primar tipic descris de Ranke* constă morfopatologic în apariția unei mici condensări alveolare cu localizare la nivelul segmentelor periferice ale parenchimului pulmonar, subpleural (afectul primar), însoțită de adenopatie satelită, frecvent hilară și/sau paratraheală homolaterală.

b) *Adenopatia hilară/mediastinală* poate fi *izolată* (constituind complexul primar atipic în 60% din cazuri), interesează ganglionii hilari, intertraheobronșici, paratraheali, paraaortici. În incidența de profil, poate fi vizualizată ca o opacitate rotundă/ovalară latero-traheală sau hilară.

c) *Primoinfecția extensivă inflamatorie* constă în asocierea dintre adenopatia hilară/mediastinală cu un proces inflamator extensiv benign, atelectazie manifestă radiologic tip condensare atelectatică segmentară (sau lobară).

d) *Pleurezia serofibrinoasă* este reprezentată, de obicei, de epanșamente lichidiene în cantitate redusă. În funcție de nivelul de reactivitate individuală, mai ales când revărsatul este mic, afecțiunea trece neobservată, se resoarbe spontan și, ulterior, pot fi observate radiografic sechelele. Când simptomatologia este pregnantă, radiografia toracică evidențiază revărsatul pleural liber în marea cavitate pleurală sau închistat și, uneori (<1/3 din cazuri), și prezența leziunilor parenchimatoase.

e) *Caverna ganglionară* apare rar în TB primară, prin eliminarea cazeumului din ganglionul hipertrofiat în bronhia satelită fistulizată, și reprezintă o complicație benignă a adenopatiei traheobronșice fistulizate.

f) În *miliara pulmonară,* examenul radiografic convențional evidențiază, frecvent, opacități micronodulare cu distribuție bilaterală, simetrică pe ambele câmpuri pulmonare, cuprinzând și vârfurile. Diseminarea hematogenă prezentă la zone pulmonare restrânse (miliare atipice) se poate observa în *miliarele subacute și cronice.*

g) *TB primară extensivă-cazeoasă (complexul primar malign) include pneumonia și bronhopneumonia cazeoasă.* Caverna TB primară, rar întâlnită în prezent, se produce prin lichefierea și eliminarea cazeumului de la nivelul unui focar pneumonic sau bronhopneumonic. Asocierea adenopatiei cu leziunea cavitară este specifică *TB primare progresive sau TB primosecundare,* descrisă de Aschoff în perioada pubertății.

În ***TB secundară,*** diagnosticul prin radiografie pulmonară postero-anterioară reprezintă frecvent primul pas în evaluarea simptomaticului/suspectului TB.

Modificări tipice apar la adulții imunocompetenți și alcătuiesc o triadă clasică:

- Localizarea preferențială (90% din cazuri) a TB la nivelul segmentelor apical și posterior din lobii superiori, segmentului superior al lobului inferior (segmentul Fowler).
- Pierderea de volum pulmonar – este o marcă a bolii, ca rezultat la caracterul fibrotic, distructiv al acesteia.
- Cavitația – se întâlnește într-o etapă mai avansată a bolii și se corelează cu un răspuns imunologic viguros. Prin urmare, nu se întâlnește la pacienții imunocompromiși.

Modificările atipice se întâlnesc la pacienții imunocompromiși, ca cei cu HIV, diabet, insuficiență renală sau corticoterapie, și includ adenopatia hilară și mediastinală (în special la indivizii infectați HIV), imagini noncavitare, afectarea lobilor inferiori (TB atipică descrisă de Kidd).

Formele anatomo-radioclinice de TB pulmonară secundară sunt clasificate, în funcție de momentul evolutiv al apariției lor, în:

a) *TB infiltrativă.* Se manifestă sub diferite forme:

- ✓ *Infiltratul nodular apical* unic sau multiplu, prin conglomerarea mai multor noduli apicali, are aspect de opacifiere nodulară multiplă, conturată flu și cu tendință la confluare.
- ✓ *Infiltratul rotund Assman* unic, cu formă rotundă și diametru 2-3 cm, intensitate subcostală, cu contur șters, estompat și localizare de elecție în segmentele apico-dorsale ale lobilor superiori, segmentul apical al lobilor inferiori și segmentul extern al lobului mediu. Uneori, pot exista leziuni satelite, fiice, mai mici.
- ✓ *Infiltratul de tip nebulos (nodular difuz)* descris de Dufourt, care poate fi unic sau multiplu (confundat cu infiltratul în focare multiple) și apare ca un conglomerat de leziuni moi, comparate cu umbre nodulare pe un fond difuz, de aspect neomogen, asemănător cu o nebuloasă astrală.
- ✓ *Infiltratul pneumonic segmentar* realizează opacifierea unui segment sau a unui lob (lobită), fiind caracteristic tuberculozei infiltrative.
- ✓ *Infiltratul în focare multiple* este o variantă a infiltratelor precoce inegal dispersate mai ales în lobii superiori, unele confluente, altele cu focare de ramolisment, și implică de la început însămânțarea bronhogenă multiloculară.

b) *TB nodulară* sau în focare nodulare este o formă particulară de TB, descoperită frecvent radiografic. Opacitățile nodulare pot fi mai mult sau mai puțin opace, mai mult sau mai puțin bine delimitate, iar diagnosticul de activitate lezională este, în general, greu de precizat. Uneori, doar proba terapeutică poate rezolva dilema.

c) *TB cazeoasă ulcerată circumscrisă (tuberculom, cazeom)* apare ca opacități unice și mai rar multiple, izolate sau cu leziuni satelite, de formă rotundă, mai rar ovală, relativ omogene, intensitate costală sau supracostală, cu un diametru mediu de 2-4 cm, cu contur net, regulat, pot fi staționare pe o perioadă mare de timp, fiind preferențial localizate în segmentele dorsale și laterale ale lobilor superiori, ca infiltratele precoce sau nodulii sau cavernele din care provin.

Persistența lezională fără modificări mai mulți ani de zile, uneori toată viața, este considerată o *modalitate de vindecare* clinico-radiologică a unei leziuni tuberculoase cunoscute, dar examenul histopatologic trebuie recomandat.

d) *TB cazeoasă cavitară,* formă comună a TB a adultului, reprezintă etapa avansată a TB infiltrative, după cazeificare și ramolire, corespunzând cel mai bine noțiunii clasice de ftizie. Cavernele sunt leziuni radiologice caracteristice TB secundare, apar înconjurate de leziuni satelite în diferite stadii de evoluție (infiltrative, nodulare, fibronodulare, cazeoase

ulcerate), pot fi unice sau multiple, de mărimi diferite, până la adevărate evidări de lobi (caverne „gigante"), au configurație variată (rotunde, ovalare, alungite în formă de pișcot, cu septuri intracavitare, cu caverne fiice etc.), localizări diferite [dar mai frecvent în dreapta decât în stânga, în lobii superiori și în vârful lobilor inferiori (segmentul Fowler), mai rar în segmentele antero-superioare, în piramidele bazale, în lobul mijlociu și în lingulă].

Anatomo-radiologic, se disting 3 tipuri de caverne:

1. *caverne recente (gradul I),* cu zonă clară, neregulată, în cuprinsul unor zone opace, rău delimitate, corespund leziunilor cazeoase ulcerate;

2. *caverne clasice (gradul II),* cu aspect tipic de inel opac cu grosime egală (1-2 mm) și contur intern regulat, cu arie clară (hipertransparență) în interior, corespund stadiului de eliminare cvasicompletă a cazeumului și are bronhie de drenaj;

3. *caverne fibroase (gradul III)* cu inel opac gros (3-4 mm), mai dens, bine delimitat în interior și exterior, care circumscrie o arie centrală hipertransparentă mai mare, uneori cu imagine hidroaerică (menisc orizontal).

Aspectele radiologice particulare apar după tratament chimioterapic și constau în caverne deterjate (curățate) sau reziduale („cicatriceale"), cu perete subțire, ca la chistul aeric; caverne cu supapă, constant negative la examenul bacteriologic de peste 2 ani, cunoscute ca „sindrom cavitar negativ"; caverne buloase „suflate" printr-un mecanism de supapă, uneori cu variații succesive de volum (caverne „acordeon"); caverne „pline" cu secreții, prin blocarea bronhiei de drenaj.

Semnele radiologice ale complicațiilor TB pulmonare secundare:

a) *Diseminarea endobronșică* (patognomonică etapei secundare de boală) are loc în sens apico-caudal, în lobii inferiori și controlateral, și se manifestă radiologic prin opacități nodulare de mici dimensiuni, neregulat conturate, având drept corespondent anatomopatologic infiltratul acinar. Prin extindere și confluare, cu caracter asimetric al distribuției, rezultă *bronhopneumonia TB.*

b) *Efuziunea pleurală* (pleurezia) asociată leziunilor pulmonare poate fi cu epanșamente lichidiene (frecvent serofibrinoase) mici sau medii, liberă în marea cavitate pleurală sau închistată. Opacifierea sinusurilor costofrenic și frenicovertebral apare la epanșamente cu volum între 175-500 ml. Ecografia toracică este utilă în excluderea pleureziei prin evidențierea pahipleuritei, localizarea pungilor pleurale închistate pe care radiografia nu le poate diferenția cu certitudine de tumori și permite reper pentru toracenteză. Când cantitatea lichidului pleural depășește 500 ml, apare opacitate omogenă fără bronhogramă aerică, cu limita superioară concavă, traiect ascendent la peretele toracic (Damoiseau), care se îngustează spre apical. În pleurezia închistată apar opacități fuziforme sau rotunde, care fac unghi obtuz cu peretele toracic (spre deo-

sebire de tumorile pulmonare periferice, care sunt bine delimitate și fac unghiuri Bernou ascuțite cu peretele toracic). Închistările se pot produce la nivel costal, supradiafragmatic, axilar, mediastinal și la nivelul apexului (opacitate „în cască").

c) *Pneumotoraxul,* complicație a eroziunii unui nodul ulcerat sau unei caverne cu localizare subpleurală, cu pătrunderea aerului în spațiul pleural (între pleura viscerală și cea parietală), este frecvent parțial (bandă periferică de hipertransparență) în TB, datorită bridelor existente între cele 2 foițe pleurale și, mai rar, total, compresiv. Radiografia toracopleuropulmonară poate indica prezența singulară a epanșamentului gazos sau a unei colecții mixte gazoase și lichidiene, sugestivă pentru hidro- sau piopneumotorax.

d) *Epanșamentele mixte pleurale* au aspect de leziune mixtă hidroaerică, iar conținutul lichidian (hidropneumotorax) sau purulent (piopneumotorax) este precizat prin puncție.

Diagnosticul radiologic al sechelelor TB. Leziunile radiologice pot fi sugestive pentru TB stabilizată sau inactivă. Unele se asociază cu risc crescut de reactivare, altele nu.

Sechelele pleurale secundare afectării pleurale sunt frecvent întâlnite. Opacifierea sinusului costofrenic se datorează efuziunii pleurale și, în zonele cu endemie crescută TB, reprezintă o sechelă a TB primare, fiind un indicator de risc înalt de reactivare.

Radiografia toracică nu este considerată standardul de aur în diagnosticul TB pulmonare. Aproximativ 10% din indivizii HIV pozitivi, precum și contacți ai cazurilor sursă pot avea radiografie normală și, din acest motiv, nu trebuie infirmată TB și se recomandă *obligativitatea cunoașterii statutului HIV al simptomaticului suspect TB.*

Diagnostic anatomopatologic al TB

Tuberculoza poate determina la nivel tisular leziuni polimorfe: leziuni nodular-proliferative (noduli/tuberculi) asociate cu leziuni exsudativ-proliferative (infiltrative și exsudative), ambele având, ca element comun, prezența celulelor epitelioide și a necrozei de cazeificare. Histopatologic, procesul TB se caracterizează prin *leziune granulomatoasă,* cu leziuni ale vaselor capilare alveolare, necroză, vase de neoformație, diferențiere celulară de tip macrofagic și epitelioid, și a celulelor granulomatoase, cu limfocite și fibroblaste în jurul capilarelor.

Diagnosticul morfologic necesită confirmare bacteriologică.

Diagnostic bacteriologic al TB

Examinarea bacteriologică este principala metodă de diagnostic cert al TB (MTB). Presupune izolarea, identificarea și testarea sensibilității mycobacteriilor semnificative clinic. MTB, pentru a fi cultivat, are nevoie de medii solide cu cerințe nutritive speciale, precum Löwenstein Jensen, dar există și medii lichide, care permit cultivarea și determinarea MTB (Bactec 460,

Bactec MGIT 960, MB/BacT). Durata de timp până la obținerea culturii depinde de mediul solid sau lichid folosit, de numărul și activitatea metabolică a mycobacteriei din produsul original. Pentru prima cultură solicitată, se recomandă și utilizarea mediilor lichide. Examenul bacteriologic este efectuat, în majoritatea cazurilor, din ***sputa expectorată spontan,*** dar se pot folosi și alte produse patologice, în funcție de localizarea procesului tuberculos: sputa indusă, lavajul laringotraheal, aspiratul bronșic, sputa post-bronhoscopie, aspiratul gastric, fluidele (cefalorahidian, pleural, pericardic, sinovial, ascitic, sânge), precum și alte produse (puroi, măduvă osoasă), hemocultura, fragmentele tisulare recoltate bioptic, urina.

Metodele de examen bacteriologic includ metodele convenționale (microscopie și cultură pe mediu solid) și testele moderne, rapide (metode genetice și fenotipice de investigare a chimiorezistenței, metoda culturii pe mediu lichid).

1. ***Metode convenționale:*** produsele provenite de la toate cazurile (cazuri noi, recidive-retratamente, monitorizare) se prelucrează obligatoriu prin microscopie și cultură pe mediul Löwenstein Jensen, indiferent de metodele folosite în laborator, și antibiogramă la cazurile confirmate bacteriologic.

a. *Examenul direct al frotiului de spută,* prin metoda de colorare Ziehl-Neelsen (recomandată de OMS), este esențial în controlul și prevenirea extinderii TB, pentru că ajută la identificarea bolnavilor cu contagiozitatea cea mai ridicată și cu cel mai mare risc de contagiozitate pentru persoanele din jur. Rezultatul este pozitiv dacă sputa conține mai mult de 5 000 bacili/ml.

Colorația cu fluoresceină (auramină) permite identificarea mai rapidă a BAAR (bacili acid-alcoolo-rezistenți), dar rezultatul pozitiv trebuie confirmat prin colorație Ziehl-Neelsen.

b. *Cultura MTB,* considerată standardul de aur în diagnosticul TB, are avantajul de a identifica viabilitatea germenilor, tipul de mycobacterie și spectrul de chimiosensibilitate (prin antibiogramă indirectă).

Metoda culturii pe mediu solid se efectuează pe mediul Löwenstein-Jensen (LJ) (cu excepția sângelui pentru hemoculturi, care necesită sistem special de cultivare: centrifugare-liză).

Cultivarea MTB pe mediu solid necesită 8 săptămâni până la interpretarea finală. O singură cultură pozitivă pentru MTB este suficientă pentru a susține diagnosticul de boală activă.

c. *Determinarea spectrului de sensibilitate* a tulpinilor mycobacteriene se face cu ajutorul *antibiogramei* (ABG), în scopul identificării precoce a TB-drog-rezistente (TB-DR) și tratării prompte a bolnavilor sursă de infecție MTB-DR, dar și pentru limitarea apariției și răspândirii tulpinilor cu rezistență la medicamentele antituberculoase. Suspiciunea de rezistență la medicamentele antituberculoase poate fi anamnestică, clinică,

bacteriologică (fenomenul „fall and rise"), dar certitudinea este dată numai de rezultatul testului de sensibilitate in vitro (antibiograma – ABG).

În funcție de numărul, tipul de bactericidie și asocierea medicamentelor la care se instalează rezistența, există mai multe tipuri de chimiorezistențe. [Tabelul II]

TABELUL II Tipuri de chimiorezistențe

Tip de chimiorezistență	Rezistență la
Monorezistență	o singură substanță
Polirezistență	≥2 substanțe (excluzând combinația HIN + RMP)
Multidrog-rezistență – MDR	HIN + RMP +/- rezistență la alte substanțe
Rezistență extensivă – XDR	HIN + RMP asociată cu rezistență la o chinolonă și un aminoglicozid de linia a II-a
Rezistență extensivă – XXDR sau DR	rezistență la toate medicamentele de linia I și a II-a

2. ***Metodele moderne de diagnostic bacteriologic al TB*** permit depistarea rapidă a bolnavilor TB și constau în metode semiautomate și automate de cultură. Rezultatul pozitiv al culturii în mediu lichid se obține în medie cu 10-15 zile mai devreme decât în cazul folosirii mediilor solide clasice (*Metoda Bactec TB-460 Sistemul Bactec MGIT, BacT/Alert, Versa TREK).*

Metodele moleculare în diagnosticul TB s-au dezvoltat după descoperirea genomului MTB și includ metode de amplificare a acizilor nucleici sau a unor secvențe repetitive ale ADN-ului mycobacterian.

– *Metoda PCR.*

– *Testul Amplicor MTB.*

– *AMD (Amplified M. tuberculosis) (AMTD).*

– *BD ProbeTe ET.*

Este puțin probabil ca amplificarea ADN să înlocuiască cultura pe termen scurt în diagnosticul TB. Cultura rămâne încă esențială în monitorizarea răspunsului la tratament și testarea sensibilității la medicamente.

Metodele de amplificare genică au fost dezvoltate în ultimii ani bazându-se pe conservarea genetică a polimorfismului ADN-ului din complexul MTB.

– *Polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism).*

– Spoligotiparea („Spoligotyping").

– Tipajul cu numere variabile ale repetării tandemului (VNTR, Variable Numbers of Tandem Repeats).

– Determinarea enzimei de restricție prin PCR.

– Sondele ADN – AccuProbe. Reacția lanțurilor de polimerază – polimorfismul conformației lanțului monocatenar (PCR – SSCP Polymerase Chain Reaction – Single Strand Conformation Polymorphism).

– *Line probe assay (LPA)* [cu 2 tehnici care permit detecția rapidă a rezistenței la RMP și/sau HIN: *InnoLIPA* RIF TB Kit (INNOLIPA), *GenoType® Mycobacterium MTB-DR MTB-DRplus (GT/GTplus)* și *GenoType®* MTB-DRsl care identifică MTB-C și detectează rezistența la tuberculostatice de linia 1 (etambutol) și linia 2 (fluorochinolone, medicamente injectabile).

OMS recomandă aceste metode Line probe assay (LPA), precum și testul GeneXpert MTB-RIF (Cepheid Xpert), dezvoltat de FIND (the Foundation for Innovative and New Diagnostics), și Cepheid Xpert Inc., Sunnyvale, CA, USA, test NAAT (de amplificare automată a acizilor nucleici), bazat pe metoda PCR de amplificare genomică a ADN-ului, pentru detectarea simultană și rapidă a MTB și RMP-rezistenței. GeneXpert MTB-RIF este o metodă moleculară actuală de screening rapid (1 h 45 min) a complexului MTB și a rezistenței la RMP. Testul este complet automat, a fost aprobat în 2010 și recomandat de OMS din 2013 pentru diagnosticul rapid al TB și a rezistenței la rifampicină (care asociază în 85% rezistență și la isoniazidă), fiind recomandat ca test inițial de diagnostic la pacienții suspecți de MDR-TB sau TB asociată cu HIV.

TUBERCULOZA PULMONARĂ PRIMARĂ

Forme clinice:

Complexul primar reprezintă forma de boală care apare în continuitatea primoinfecției (10-15% din cazuri) și se caracterizează prin manifestări atât clinice, cât și radiologice.

În țările cu endemie crescută a TB, boala TB din etapa primară este mai frecventă la copiii mici, cu vârsta <5 ani, dar poate apărea și la alte categorii de vârstă (ex.: adulții tineri din țările cu endemie joasă a TB).

Copilul mic, în special cel până la un an (sugarul), prezintă un risc crescut de progresie de la infecție latentă la boală și de boală severă, diseminată la sugarii nevaccinați BCG.

Diagnosticul TB copilului sub 5 ani poate fi dificil, deoarece acesta prezintă semne și simptome nespecifice de boală, poate avea test tuberculinic negativ, rezultat nedeterminat la testele IGRA (QuantiFERON; T-spot) și este greu de diagnosticat bacteriologic datorită caracterului paucibacilar.

Majoritatea copiilor cu TB primară este asimptomatică, orice localizare extrapulmonară a procesului TB poate fi implicată, dar, cea mai frecventă este cea ganglionară intratoracică.

Anomaliile radiologice nu sunt patognomonice și, de aceea, frecvent, copiii bolnavi sunt depistați și identificați în cadrul anchetei epidemiologice.

Diagnosticul de certitudine este bacteriologic cu microscopie și/sau cultură bK pozitivă în cazul fistulei gangliobronșice.

Pneumonia și bronhopneumonia TB (TB cazeoase extensive) sunt forme grave, care apar prin diseminare bronhogenă de la nivelul elementelor complexului primar, de obicei prin fistulizare gangliobronșică, și evoluează rapid spre cazeificare extinsă, cuprinzând unul sau mai multe segmente (pneumonia cazeoasă) sau peribronșică, și cu apariția de focare cazeoase confluente (bronhopneumonia cazeoasă).

Simptomatologia este severă, cu stare generală alterată, febră neregulată, astenie, adinamie, inapetență, pierdere ponderală, tuse productivă cu expectorație mucopurulentă, ulterior dispnee progresivă cu cianoză tegumentară, tahicardie.

Radiologic se pun în evidență opacități dense, cu zone de pierderi de substanță, care ocupă unul sau mai multe segmente, sau chiar un lob, însoțite de adenopatii hilare sau mediastinale sau opacități confluente, neomogene, cu apariția de zone de pierdere de substanță (cavități), realizând bronhopneumonia cazeoasă. Frecvent, examenul bacteriologic pentru bK este pozitiv.

Evoluția este rapid progresivă, gravă în lipsa tratamentului sau în cazul unui tratament incorect sau tardiv instituit, cu consecințe fatale, dar un tratament corect poate determina regresia rapidă și frecvent totală a leziunilor.

Miliara TB apare frecvent în etapa imediat postprimară la imunodeprimați și în condițiile unei diseminări hematogene cu inocul masiv. În absența imunodepresiei, diseminarea hematogenă nu reprezintă factor declanșator al miliarei. Punctul de pornire este reprezentat de componentele complexului primar (adenopatia cazeoasă și fistula gangliovasculară).

Căile și mecanismele de producere a TB diseminate limfohematogen pot fi:

1. adenopatie hilară → limfatice eferente → canalul toracic și vena azygos → cava superioară → atriul drept → artera pulmonară → capilare pulmonare → vene pulmonare → atriul stâng → ventriculul stâng → circulația sistemică → seroase, organe parenchimatoase;

2. mecanism strict hematogen (descris de Weigert) – eroziunea unei vene pulmonare prin lichefierea unei leziuni cazeoase preexistente pe peretele acesteia, ulterior din ventriculul stâng în circulația sistemică.

Factorii de risc pentru TB miliară sunt: primii 3 ani de viață, malnutriția, rujeola, varicela, infecția HIV, corticoterapia de durată, terapia imunosupresoare, standardul socio-economic scăzut.

De cele mai multe ori, miliara este o complicație precoce a infecției, în primele 3-6 luni, și survine în continuitatea acesteia, fiind mai frecventă la sugar și copilul mic. Rar, poate să apară la adolescenți, la adultul vârstnic, situație în care diseminarea se poate produce dintr-o leziune primară pulmonară „stabilizată".

Diagnosticul pozitiv se bazează pe elemente clinice, epidemiologice, bacteriologice, IDR și radiologice, prognosticul vital și funcțional depinzând de precocitatea instituirii tratamentului antituberculos.

Criteriile de diagnostic prezumtiv:

1. Contextul epidemiologic.
2. Absența vaccinării.
3. Tabloul clinic: tuse și febră, pierdere în greutate, inapetență, diaree și vărsături, dispnee, transpirații nocturne, hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie generalizată, meningită (15%-40%).
4. Radiografia toracică standard poate fi normală în primele săptămâni de evoluție (leziunile miliare au dimensiuni foarte mici), iar după 3-4 săptămâni apar micronodulii bine conturați, cu dimensiunea de 3 mm, difuz și simetric, distribuiți în ambele câmpuri pulmonare.
5. Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă.
6. Examenul fundului de ochi poate pune în evidență tuberculi coroidieni.
7. Testul tuberculinic efectuat în stadiile precoce ale miliarei poate fi negativ (32-74% din cazuri) și nu exclude diagnosticul de TB. Majoritatea copiilor poate prezenta viraj tuberculinic concomitent cu ameliorarea clinică obținută după 2 luni de tratament antituberculos.
8. Testele funcționale hepatice pot fi modificate prin afectarea hepatobiliară simultană în cadrul miliarei diseminate, cu valori crescute ale bilirubinei (totale și directe) și transaminazelor (AST și ALT).

Diagnosticul de certitudine: *M. tuberculosis* poate fi identificat în prelevate obținute din spută, aspirat bronșic, aspirat gastric, lichid cefalorahidian (LCR), urină, sau prin biopsie (ex.: măduvă osoasă, hepatică sau ganglionară). Culturile bK din fragmentele obținute prin biopsie sunt deseori pozitive.

TB extrapulmonară (TBEP) deține între 10-15% din ponderea cazurilor de TB și afectează, în ordinea frecvenței: ganglionii limfatici, pleura, tractul urogenital, oasele și articulațiile, meningele și peritoneul. Diseminările hematogene sunt definitorii pentru etapa primară a TB și, în cadrul lor, predomină cele extrapulmonare, fiind caracterizate prin precocitate, frecvență crescută la nivelul seroaselor (meninge, pleură, peritoneu, pericard, articulații) și prin faptul că pot interesa simultan sau succesiv organe diferite.

La indivizii seropozitivi HIV, ca urmare a diseminării hematogene, TBEP este întâlnită frecvent, mai ales în stadiile terminale ale bolii.

Diagnosticul pozitiv al TB la copil. Este foarte dificil și se bazează pe mai multe criterii epidemiologice, clinico-radiologice, biologice, genetice, bacteriologice:

- ✓ Context epidemiologic (contact intra-/extradomiciliar cert cu un caz TB cu bacteriologie pozitivă – tuberculoză laringiană, endobronșică, pulmonară, extrapulmonară cu leziuni deschise).

- ✓ Test cutanat tuberculinic pozitiv (peste 9 mm la cei vaccinați BCG sau peste 5 mm la cei cu imunodepresie) cu:
  - viraj tuberculinic recent (la copil nevaccinat BCG);
  - salt tuberculinic (>10 mm între 2 testări succesive) la un copil vaccinat BCG (cu diametrul cicatricei vaccinale ≥3 mm).
- ✓ Semne și simptome clinice sugestive (tuse, febră, subfebrilitate, deficit ponderal peste 10%, keratoconjunctivită flictenulară, eritem nodos, adenopatie periferică); la copilul mic – semne de compresie gangliobronșică (tiraj, cornaj), hepatosplenomegalie, convulsii, pareze sau alte semne meningoencefalitice sugestive pentru diseminările miliare.
- ✓ Aspect radiologic/CT sugestiv: adenopatii hilare sau mediastinale izolate (60% din cazuri) sau asociate cu afect primar +/- reacție exsudativă perifocală, condensări de tip pneumonic sau bronhopneumonic cu hipertransparențe incluse cu/fără reacții pleurale sau atelectazii.
- ✓ Examen bronhoscopic: poate confirma indirect prezența adenopatiei hilare nefistulizate datorită existenței compresiunii extrinseci sau evidențiază fistula gangliobronșică, granulomul endobronșic, stenozele bronșice, țesutul de granulație perifistular. Din păcate, nu este practicat de rutină în diagnosticul tuberculozei primare la copii.
- ✓ Examen bacteriologic pozitiv în aspiratul gastric matinal sau bronșic, spută indusă sau emisă spontan dacă există fistulă gangliobronșică.
- ✓ Teste de amplificare genică (GeneXpert MTB-RIF).
- ✓ Alte investigații pentru tuberculoză extrapulmonară – examen histopatologic sugestiv (ex.: biopsie ganglionară, pleurală, pericardică), examen citochimic (lichid pleural, rahidian, pericardic).
- ✓ Test HIV la orice copil confirmat sau suspect TB.

TUBERCULOZA PULMONARĂ SECUNDARĂ

Tuberculoza secundară: *tuberculoza adultului, ftizia*, este frecvent (90% din cazuri) localizată la nivelul unui singur organ – plămânul – și rezultă din reactivarea endogenă a unor focare de diseminare hematogenă a unei infecții TB latente.

Leziunile de debut ale tuberculozei pulmonare (TBP) secundare sunt localizate, de obicei, în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori, unde concentrația înaltă de oxigen favorizează creșterea mycobacteriilor. Mai poate fi afectat și segmentul superioar al lobilor inferiori (segmentul Fowler). Gradul afectării parenchimului pulmonar variază

în limite largi, de la mici infiltrate, la leziuni nodulare, cazeoase ulcerate până la diseminări extensive bilaterale. După formarea cavernelor, conținutul necrotic lichefiat este eliminat prin intermediul bronhiilor de drenaj în arborele bronșic, diseminările bronhogene determinând leziuni satelite în interiorul plămânilor, ce pot, în schimb, să evolueze spre cavitație și chiar deces, în absența tratamentului antituberculos.

Printre ***factorii care facilitează apariția recidivei,*** se înscriu:

✓ aspectul radiologic terminal al leziunilor pulmonare tratate cu tuberculostatice;

✓ tipul inițial al leziunilor TB, întinderea, localizarea și vindecarea acestora;

✓ starea de sensibilitate sau de rezistență a bacililor în cursul puseului anterior tratat;

✓ precocitatea și calitatea tratamentului antituberculos aplicat (cu privire la asocierile, dozele zilnice utile, continuitate și durată);

✓ condițiile de mediu exogen (alimentația, surmenajul fizic și intelectual etc.); factori care, izolat sau îmbinat, pot crea condiții favorabile pentru apariția recidivelor după chimioterapie.

Forme anatomo-clinico-radiologice de manifestare a ftiziei. Caracteristice pentru etapa secundară a bolii sunt boala limitată de organ, predilecția pentru plămân și polimorfismul lezional în care tuberculoamele, ca și caverna, se însoțesc de leziuni de vârste diferite, noduli apicali, infiltrate difuze sau nodulare, homo- sau controlaterale, simfize pleurale.

TB infiltrativă, sau infiltratul pulmonar TB. Cuprinde infiltratele pulmonare unice sau multiple, mai mult sau mai puțin precoce. Leziunile anatomice constau în focare de alveolită exsudativă inițial nespecifică, ulterior specifică (prin diferențierea celulelor epitelioide și gigante), care suferă cazeificare și ramolire. Pot evolua spontan spre resorbție, fibroză sau spre extensie, excavare și propagare bronhogenă în sens apico-caudal.

TB nodulară. Leziunile minime ftiziogene precedă și generează TB nodulară sau infiltrativ nodulară și au un risc de reactivare ridicat. Vindecarea spontană a acestor leziuni este posibilă, dar este, de obicei, incompletă, persistând riscul unei reactivări ulterioare. Evoluția sub tratament eficient antituberculos este favorabilă, cu resorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni a nodulilor, cu sau fără fibroză limitată.

TB cazeoasă ulcerată circumscrisă (tuberculom, cazeom). Este consecința unei reactivități hiperergice generale și locale a organismului care reușește să oprească evoluția leziunilor în stadiul de cazeum, delimitând și închistând masa cazeoasă ca pe un corp străin. Opacitățile, radiologic, pot fi unice sau multiple, rotunde și mai rar ovalare, cu un diametru mediu de 1-4 cm, relativ omogene, de intensitate costală sau supracostală, cu contur net, regulat, staționare, localizate de predilecție în segmentele dorsale

și laterale ale lobilor superiori, ca infiltratele precoce sau nodulii din care provin. Mai mult de ½ din tuberculoame este sterilă. Întrucât calcificările în tuberculoamele inactive sunt de obicei excentrice, se recomandă biopsia pentru diagnosticul diferențial cu tumorile maligne. Diagnosticul pozitiv al tuberculomului este în esență histopatologic.

TB cazeoasă cavitară. Diagnosticată la mai mult de jumătate din cazurile noi și reactivate de TBP, reprezintă o etapă avansată a TB infiltrative, după cazeificare și ramolire, formă comună a TB adultului, corespunzând cel mai bine noțiunii clasice de ftizie și reprezentând principalele surse de infecție pentru contacți. Cavernele sunt zone de hipertransparență, delimitate de inel pericavitar continuu, pot să fie unice sau multiple, cu configurație variată (rotunde, ovalare, alungite în formă de pișcot, cu septuri intracavitare, cu caverne fiice etc.), dimensiuni variable cvasicentimetrice sau mult mai mari (caverne gigante, care pot provoca evidări de lobi), pot avea localizări diferite inclusiv subpleurale, mai frecvent în dreapta decât în stânga, în lobii superiori și în vârful lobilor inferiori (segmentul Fowler), mai rar, în segmentele antero-superioare, în piramidele bazale, în lobul mijlociu și în lingulă.

Simptomatologia clinică este extrem de variabilă și nespecifică (febră, transpirații, tuse, tulburări dispeptice, precum și tuse însoțită de expectorație, hemoptizie și dispnee), depinde de extinderea, localizarea, tipul anatomopatologic al leziunilor, precum și de vechimea bolii

Diagnosticul de activitate lezională a cavernei TB se stabilește pe baza *confirmării bacteriologice* și mai rar prin dinamica radiologică progresivă (extinderea leziunilor).

În cazul unui tratament antituberculos eficient, simptomatologia se ameliorează și ulterior dispare, evoluția progresivă a leziunilor cavitare se oprește în câteva săptămâni, cavernele se deterjează, se micșorează și, în caz de bronhie de drenaj cu permeabilitate păstrată, pot să rămână deschise multă vreme, cu semnificația de leziune cicatriceală sau vindecare deschisă; leziunile infiltrativ-nodulare satelite se resorb și se fibrozează. În cele mai multe cazuri, bronhia de drenaj se închide, iar diminuarea cavernei este progresivă, pereții cavernei se acolează și dau o cicatrice solidă nodulară, liniară sau stelată. Într-un număr mai redus de cazuri, cavernele se umplu și se transformă în „caverne densificate", respectiv tuberculoame închistate inactive.

Cazurile cu evoluție favorabilă sub prim-tratament reprezintă astăzi aproximativ 80%. Tratamentul de reluare are o rată mai redusă de succes terapeutic. În cazurile cu tratament antituberculos ineficace, evoluția se poate prelungi peste 15 ani, realizând tabloul ftiziei hipercronice.

Complicațiile care pot surveni în evoluția tuberculozei fibrocazeoase cavitare în diferitele etape din evoluția bolii:

✓ Hemoptizia survine mai ales în formele cavitare evolutive, de obicei ca hemoptizii minimale (spute hemoptoice) sau hemoptizii de

flux, cu sânge roșu, persistând mai multe zile sau chiar 2-3 săptămâni, mai rar ca hemoptizii abundente, uneori fulgerătoare, ducând la deces prin inundație bronșică. Hemoptiziile mai abundente pot să ducă la blocarea prin cheag a unei bronhii segmentare sau lobare și, consecutiv, la instalarea unor zone de atelectazie cu dispnee și opacifierea teritoriului atelectaziat, segmentar sau lobar (în cazuri rare, chiar a unui plămân în întregime), cu semne de retracție, cu evoluție de obicei reversibilă.

✓ Perforația pleuropulmonară apare fie la nivelul cavernei, fie al unui nodul cazeos subpleural, cu constituirea unui pneumotorax spontan. Perforațiile cavitare sunt mai grave decât cele ale unor noduli subpleurali și pot induce un pneumotorax deschis (cu fistulă pleuropulmonară persistentă). Ulterior apare exsudatul pleural care, dacă nu se intervine eficace, se infectează prin fistula constituită și se transformă într-un empiem, la început bacilar, apoi mixt, cu floră de suprainfecție.

✓ În caz de fistulă pleuropulmonară cu supapă, se instalează un „pneumotorax sufocant", cu alură foarte gravă și tablou de insuficiență respiratorie acută. Acumularea aerului în cavitatea pleurală împinge mediastinul spre plămânul integru, îngrădind evident și funcția acestuia. Tratamentul constă în exsuflații, puncții pleurale evacuatorii, la nevoie, drenaj aspirativ continuu, antibiotice și tuberculostatice administrate local, intrapleural. În cazurile neinfluențate de tratamentul medical, se impune intervenția chirurgicală (rezecție parțială sau totală).

✓ Cavernele restante se pot suprainfecta în mod secundar cu floră banală. După deterjare, în interiorul lor se pot instala infecții fungice (micetoame) cu Aspergillus niger sau fumigatus sau cu mycobacterii atipice, în special M. avium. Micetomul are un aspect caracteristic, de opacitate rotundă sau ovală, cu calota clară, în semilună, localizată excentric la polul superior.

✓ Pleureziile, ca o complicație în cursul ftiziei, cu sau fără evoluție spre un empiem TB, au devenit și ele extrem de rare în era chimioterapiei.

✓ Diseminările bronhogene care se produc în cursul ftiziei, deși reprezintă una din modalitățile cunoscute de extindere a tuberculozei, pot să fie socotite și ca o complicație, care agravează evoluția și prognosticul bolii. Ele apar, frecvent, de la începutul bolii, nu se fac la întâmplare, ci în funcție de localizarea cavernei (focarului diseminativ) de origine, topografia ramificațiilor bronșice, mișcările respiratorii, aderențele pleurale, pierderea elasticității parenchimului, poziția obișnuită a bolnavului etc.

✓ Diseminările hematogene la distanță, în alte organe conduc la TB intestinală, laringiană, forme grave.

✓ Complicațiile bronșice de tip obstructiv sau bronșiectatic afectează mai mult sau mai puțin funcția respiratorie, care persistă și după vindecarea (negativarea) propriu-zisă a bolii (sindrom post-TB).

✓ Distrofia buloasă a parenchimului cu formarea de imagini lacunare unice sau multiple, cu perete subțire, cu zone de emfizem, cu în-

grădiri funcționale evidente constituie o complicație nouă și/sau sindrom posttuberculos în era antibiotică.

✓ Alterările funcției respiratorii apar precoce, dar devin manifeste clinic în fazele avansate, sub formă de insuficiență respiratorie progresivă de tip restrictiv sau mixt (obstructive și restrictive).

✓ Tulburări hematologice.

Forme clinice particulare de ftizie [Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10]:

TB căilor respiratorii superioare este frecvent o complicație a TBP cavitare avansate și poate implica laringele, faringele și epiglota. Simptomele (disfonie, disfagie, tuse) depind de sediul afectării, iar leziunile ulcerative pot fi vizualizate endoscopic (laringoscopie). Examenul microscopic BAAR este frecvent pozitiv, dar în unele cazuri poate fi necesară efectuarea biopsiei pentru stabilirea diagnosticului. Și neoplasmul poate avea manifestări similare, dar de obicei este indolor.

TB traheobronșică – o localizare secundară „de însoțire" a leziunilor reactivate, de obicei cavitare, din parenchimul pulmonar. Frecvența ei în zona explorabilă bronhoscopic este de 40-50% din cazurile de TBP secundară.

Diagnosticul se precizează prin fibrobronhoscopie, care poate evidenția neregularități de contur, de lumen, stenoze, deformări, torsionări, îngroșări de mucoasă bronșică etc. Baciloscopia pozitivă cu radiografie normală la nivelul toracelui indică afectare bronșică.

Sub chimioterapie, leziunile bronșice prezintă o evoluție favorabilă, vindecându-se, în imensa majoritate a cazurilor, înaintea celor parenchimale, dar pot apărea sechele cicatriceale de tip stenoză bronșică sau dilatație bronșică (bronșiectazia post-TB).

TB extensivă la imunodeprimați, descrisă la toxicomani, sau după corticoterapie prelungită, citostatice, imunodepresoare, are un caracter exploziv, cu leziuni extinse, distructive de TB. Din punct de vedere al substratului lezional anatomopatologic, pot fi diagnosticate forme pneumonice, bronhopneumonice sau diseminative (miliare) acute/subacute (mai ales la alcoolici, imigranți). TB extensivă intră și ea în cadrul TB areactive cu fatalitate ridicată, rapidă. Diagnosticul poate fi tardiv, adeseori, post-mortem.

Plămânul distrus (ftizia unilaterală extinsă) constă în escaladarea leziunilor active, distructive la un singur plămân, cu respectarea pentru o perioadă de timp a plamânului controlateral. Aspectul radiologic este caracteristic, dată fiind opacifierea masivă, neomogenă, ocupând un hemotorax în întregime, mai frecvent plămânul stâng, cu leziuni cavitare evidente, fără fenomene de retracție. În această fază, se poate interveni eficace prin pneumonectomie efectuată eventual „la cald". Diagnosticul diferențial se face cu fibrotoraxul și alte „hemitorace opace".

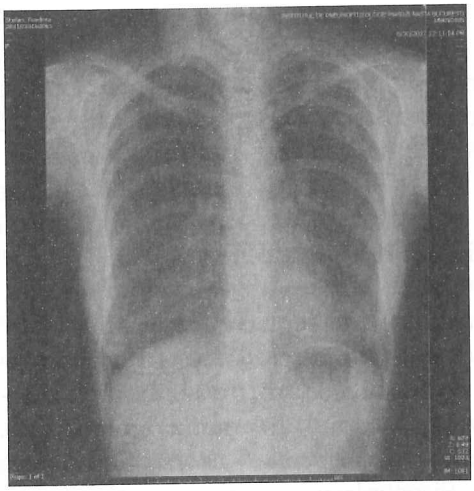

Fig. 5. Leziuni de tip infiltrativ ulcerat LSS.

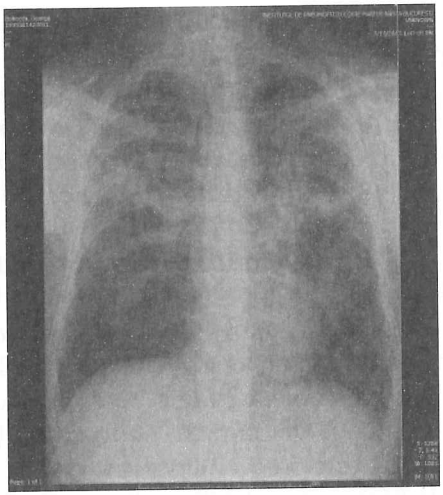

Fig. 6. Leziuni de tip fibrocazeos cavitar bilaterale.

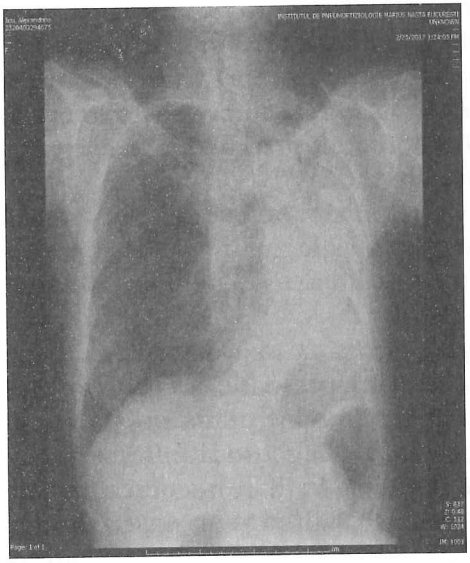

Fig. 7. Lobită fibroasă retractilă.

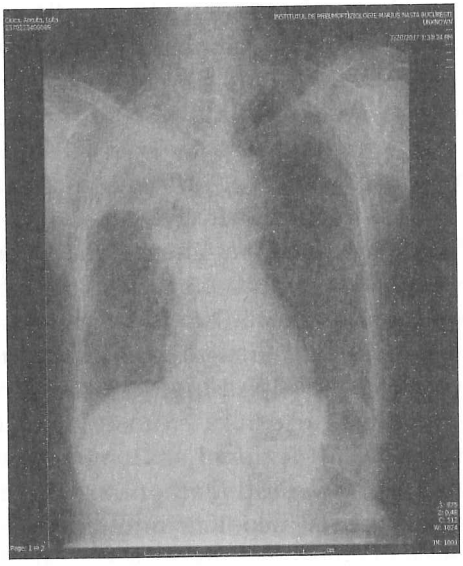

Fig. 8. Fibrotorax stâng.

Asocierea HIV-TB. Pe plan mondial, TB este cea mai frecventă infecție oportunistă printre persoanele infectate HIV, iar infecția HIV este cel mai important factor de risc de îmbolnăvire TB.

Riscul suplimentar de îmbolnăvire TB determinat de coexistența infecției HIV-TB este apreciat ca fiind de 10-20 de ori mai mare decât în populația generală seronegativă HIV. Seropozitivitatea HIV este mai mare la pacienții cu TB decât în populația generală.

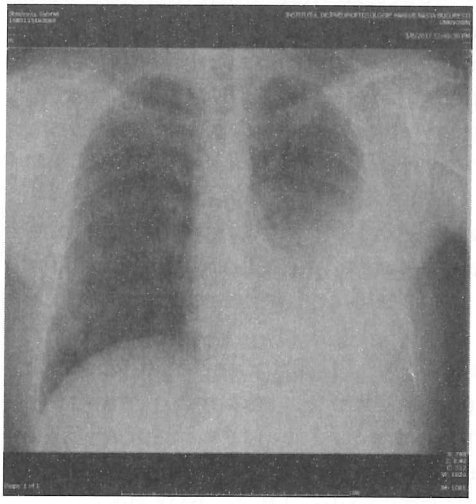

Fig. 9. Pleurezie stângă.

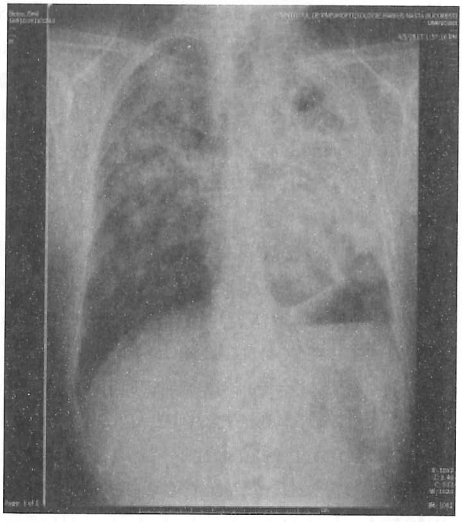

Fig. 10. TB extinsă bilateral (forma bronhopneumonică).

HIV atacă direct mecanismele imunologice critice implicate în protecția împotriva TB. Blocarea receptorului CD4+, prin fixarea HIV, face imposibilă recunoașterea antigenelor de către limfocitul T CD4, chiar în condițiile unei funcționalități normale a macrofagului și, de aceea, nu se exclude infecția TB latentă la nonreactorii tuberculinici.

Evoluția TB asociate HIV tinde să fie rapidă, cu leziuni difuze. Formarea de granuloame este săracă sau absentă, persistând, uneori, doar la nivel ganglionar. Diseminarea hematogenă se produce frecvent, încât, uneori, germenii pot fi izolați din hemocultură.

TB poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de stadiu. Atunci când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, TBP se manifestă prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, cu prezența cavernelor, fără adenopatie semnificativă sau revărsat pleural.

În stadiile avansate ale infecției HIV, predomină aspectul de tip TB primară, cu adenopatie intratoracică, infiltrate interstițiale difuze, miliară pulmonară, cavitație redusă sau absentă. Baciloscopia este foarte rar pozitivă, iar sputa indusă poate crește randamentul metodei bacteriologice convenționale.

Unii pacienți infectați cu HIV pot fi diagnosticați cu TB respiratorie confirmată bacteriologic, dar fără modificări radiologice (radiografie toracică normală). Astfel, *la un pacient seropozitiv HIV, identificarea unei radiografii toracice normale nu exclude diagnosticul de tuberculoză pulmonară.*

Tuberculoza extrapulmonară (TBEP) este frecventă printre pacienții seropozitivi HIV (40-60%), iar cele mai frecvente forme sunt TB gan-

glionară, pleurală și pericardică. Mycobacteriemia, miliara diseminată, meningita TB sunt frecvente în boala HIV avansată.

Conform Protocolului de Colaborare între Programul HIV/SIDA și PNPSCT, vor fi testate HIV toate cazurile de TBP și TBEP, după consiliere prealabilă. Infectații HIV vor fi investigați radiologic și bacteriologic (pentru depistarea MTB) în vederea depistării precoce a TB, în spitalele de boli infecțioase.

Întârzierea inițierii tratamentului specific antituberculos se poate dovedi fatală. Răspunsul terapeutic poate fi similar cu cel obținut la pacienții HIV seronegativi, dar efectele adverse și interacțiunile medicamentoase pot fi mai pronunțate.

Efectul terapiei înalt antiretrovirale la 11-43% dintre imunodeprimații HIV cu elemente CD4 <50 elemente/mm^3 și tratament anti-TB recent instituit (<2 luni) poate avea un efect paradoxal, de inducere a sindromului inflamator de reconstrucție imunologică (IRIS), cu agravare și extensie lezională, cu noi localizări ale procesului TB și chiar deces.

TUBERCULOZA DROG-REZISTENTĂ (DR-TB)

Termeni și definiții:

– *Rezistența primară (inițială)* a tulpinilor de *M. tuberculosis* – detectată la pacienții care nu au primit niciodată vreun tratament antituberculos și care s-au infectat cu bacili chimiorezistenți.

– *Rezistența dobândită (secundară)* a tulpinilor de *M. tuberculosis* – detectată la pacienții care au primit cel puțin o lună tratament antituberculos.

– *Monorezistența* – rezistența la un singur medicament.

– *Polirezistența* – rezistența la 2 sau mai multe medicamente (excluzând combinația Isoniazidă + Rifampicină (HIN + RMP).

– *Multidrog-rezistența (Multidrug resistence – MDR)* – tip specific de polirezistență, definită ca rezistența tulpinilor la drogurile majore: Isoniazida (HIN, H) și Rifampicina (RMP, R), însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

– *Chimiorezistența extinsă (XDR)* – cel puțin rezistența la HIN și RMP, la care se adaugă rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre următoarele droguri injectabile folosite în tratamentul TB: capreomicina, kanamicina și amikacina.

– Recent a fost propus și a intrat în uz termenul de *XXDR-TB (extremely extensive drug resistance)* pentru cazurile cu rezistență la toate drogurile de linia I și a II-a.

Patogenia DR-TB. Poate implica:
- Tratament inadecvat ca schemă, asociere, posologie, durată:
  - număr insuficient de medicamente asociate în regimul terapeutic: ex. prescrierea a 2-3 medicamente în faza inițială la bolnavi mari eliminatori de bacili (cu rezistență la HIN, mult mai rar la RMP);
  - nerespectarea schemelor regimurilor standard;
  - asocieri, posologie sau durată inadecvate ale tratamentului;
  - adăugarea unui singur medicament nou în caz de eșec și repetarea aceleiași erori la un nou eșec (monoterapie serială).
- Tratament indecvat ca ritm:
  - dificultăți în aprovizionarea cu medicamente (probleme financiare, probleme de organizare);
  - sistări frecvente ale tratamentului.
- Utilizarea de medicamente fără certificarea biodisponibilității.
- Administrarea intermitentă a tratamentului la cazurile de MDR.
- Autoadministrarea tratamentului.

În leziunile TB active, se află simultan: germeni în multiplicare exponențială, germeni cu multiplicare lentă, germeni cu multiplicare ocazională (intermitentă) și germeni dormanți.

Efectul bactericid al medicamentelor antituberculoase se răsfrânge asupra germenilor aflați în multiplicare rapidă. Cea mai intensă bactericidie este realizată de HIN, urmată de RMP, în timp ce Streptomicina (SM, S) (ca și celelalte aminoglicozide), Etambutolul (EMB, E) și Pirazinamida (PZM, Z) exercită un efect bactericid modest.

Efectul sterilizant semnifică acțiunea de înlăturare a germenilor cu multiplicare lentă, intermitentă sau dormanți. Este redus la HIN și valoros la RMP (activă în special pe germenii cu multiplicare ocazională) și PZM (activă pe germenii cu multiplicare lentă intracelular). SM și EMB au activitate sterilizantă nulă, rolul lor major fiind prevenirea chimiorezistenței.

Mecanismele de rezistență la diferite antituberculoase sunt distincte genetic și se produc independent unul de celălalt. Chimiorezistența MTB apare prin mutație genică spontană în populațiile sălbatice (niciodată expuse la medicamente antituberculoase), cu o frecvență variabilă de la un medicament la altul.

În predicția posibilității de apariție a DR-TB trebuie avuți în vedere următorii *factori de risc*: noncomplianța la terapie, omiterea unuia sau mai multor medicamente antituberculoase, omiterea unor doze, abandonuri repetate, lipsa de educație a pacientului, tratament antituberculos anterior, efecte adverse, condiții anatomice locale care nu permit realizarea unei concentrații minime inhibitorii intralezionale, malabsorbție, imunodepresie, alcoolism, dependența de droguri, boli psihice, alte boli asociate.

Diagnosticul de certitudine al MDR-TB. Este în primul rând cel convențional bacteriologic, cu includerea ABG ca element esențial de fundamentare a spectrului de chimiorezistență. În laboratoarele din România, există facilități pentru metode genotipice și fenotipice de identificare MTB și evaluare a sensibilității la anti-TB:

Metodele genotipice sunt:

– GeneXpert MTB-RIF (identifică MTB și rezistența la RMP care, în procent de 85%, se asociază cu rezistența la HIN) și

– LPA-RIF.TB (Line probe assay) care permite și detectarea rezistenței la HIN.

Metodele fenotipice sunt:

– Metoda clasică de însămânțare a inoculului *pe mediu solid (Löwenstein Jensen) + ABG* după metoda concentrațiilor absolute (Meissner, Germania), și a proporțiilor (Canetti, Franța).

– Metoda rapidă de însămânțare *pe mediu lichid* prin metoda Bactec MGIT 960.

Metodele genotipice necesită confirmare printr-o metodă fenotipică.

Categorii de pacienți cu risc MDR-TB:

– *Pacienții aflați la primul tratament:*
  - ABG la T0 arată MDR.
  - Eșec la primul tratament (microscopie pozitivă în spută după 4 luni de tratament).

– *Pacienți la retratament:*
  - ABG din cultura de la T0 identifică MDR.
  - Eșec la regimul II (spută pozitivă în microscopie după 4 luni de tratament).

– Contacții cazurilor de MDR sau ai celor suspecți de MDR.

– Cazurile confirmate de MDR-TB în laboratoare de nivel III.

Tratamentul tuberculozei secundare cu germeni sensibili (drog-sensibile, DS). Are ca obiective: vindecarea pacienților, reducerea riscului de recidive, prevenirea deceselor, prevenirea chimiorezistenței MT, prevenirea complicațiilor și limitarea răspândirii infecției. În formele cu germeni sensibili, se folosesc schemele standardizate cu medicamentele anti-TB de linia I (esențiale): Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Streptomicina și Etambutolul. [Tabelele III, IV]

Pentru fiecare pacient care începe un tratament antituberculos se completează fișa de tratament.

Regimurile terapeutice în DS-TB (cu germeni chimiosensibili) sunt standardizate și de scurtă durată, conform recomandărilor OMS și Programului Național de Prevenire și Supraveghere în Controlul Tuberculozei (PNPSCT). [Tabelul V]

Un regim terapeutic are 2 faze: o fază inițială/intensivă și una de continuare.

TABELUL III Medicamentele antituberculoase esențiale, de linia I

Medicamentul	Forma de prezentare	Modul de acțiune	Calea de administrare	Ritmul de administrare	
				7/7 (mg/kg)	3/7 (mg/kg)
Isoniazida (H)	tb. de 100 mg și 300 mg; sol. inj. (100 mg/ml, fl. a 5 ml); sirop 100 mg/5 ml fl. a 200 ml	bactericid	oral/inj.	5 (4-6) Max. 300 mg	10 (8-15) Max. 900 mg
Rifampicina (R)	cps. de 150, 300 mg, sol. inj. 30 mg/ml, fl. a 20 ml	bactericid	oral/inj	10 (8-12) Max. 600 mg	10 (8-12) Max. 600 mg
Etambutolul (E)	tb. de 400 mg, cps. de 250 mg, sol. inj. 100 mg/ml, fl. a 10 ml	bacteriostatic	oral/inj	15 (15-25) Max. 1,6 g	30 (25-35) Max. 2 g
Streptomicina (S)	sol. apoasă, fiole de 1 g	bactericid	i.m.	15 (12-18) Max. 1 g	15 (12-18) Max 1 g
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	25 (20-30) Max. 2 g	35 (30-40) Max. 3 g

TABELUL IV Dozele recomandate pentru tratamentul tuberculozei la copii

Medicamentul	Doza zilnică pe kg corp	Doza maximă
Isoniazidă	10 mg/kg corp (7-15)	300 mg
Rifampicină	15 mg/kg corp (10-20)	600 mg
Pirazinamidă	35 mg/kg corp (30-40)	-
Etambutol	20 mg/kg corp (15-25)	-
Streptomicină	15 mg/kg corp	-

Administrarea tratamentului anti-TB se face inițial în spital, ulterior în ambulator, sub directa observare până la încheierea acestuia.

Principiile terapei antituberculoase sunt:

1. terapie standardizată;

2. terapie bifazică (regimuri bifazice): faza de atac (inițială sau intensivă) și faza de continuare;

3. principiul asocierii medicamentelor anti-TB (minim 3 în faza de atac);

4. principiul de regularitate și continuitate a administrării, asigurându-se întreaga cantitate de medicamente necesară pentru întreaga durată a tratamentului;

5. administrarea tratamentului sub directă observație pe toată durata acestuia!

TABELUL V Categorii de tratament în DS-TB (tuberculoza cu germeni sensibili) în funcție de forma de boală

Regimul	Forma de TB	Asocierea de medicamente	
		Faza de atac 7/7	**Faza de continuare 3/7**
I	Pulmonară, caz nou (CN) Extrapulmonară, caz nou (CN)	2 HRZE sau 2 HRZS (se va administra la forme severe pulmonare și extrapulmonare) **Obs:** la cazurile cu frotiu pozitiv la T2: 3 HRZE(S)	4 HR 3 HR **Obs:** la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 8-12 luni*
II	Pulmonară/extrapulmonară la retratament – recidive fără chimiorezistență confirmată (R) – eșec al prim-tratamentului (E) – tratament după abandon la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistență	2 HRZSE + 1 HRZE **Obs:** sunt necesare antibiograme fiabile pretera-peutic și la cazurile încă pozitive la T3	5 HRE **Obs:** la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 12 luni*
III*		2 HRZ	4 HR
Individualizat**	*Cazuri de MDR/XDR-TB* *Reacții adverse severe la medicamente de linia I* *Mono-/polirezistențe* *Mycobacterioze atipice*	Pentru această categorie sunt recomandate regimuri individualizate.	

* Copiii supectați sau confirmați cu TB limfoganglionară periferică care trăiesc în zone cu o prevalență joasă a HIV sau rezistență scăzută la Isoniazidă, precum și copiii care sunt HIV negativi pot fi tratați cu regimul III având 3 antituberculoase (HRZ) pentru 2 luni, urmat de 2 antituberculoase (HR) pentru 4 luni.

** Prelungirea fazei de continuare peste 4 luni (5 luni pentru regim II) sau administrarea zilnică în faza de continuare nu se vor interpreta ca regim individualizat.

6. individualizarea terapiei numai în următoarele situații: chimiorezistența MT; alte mycobacterii; reacții adverse majore; boli asociate și interacțiuni medicamentoase;

7. gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicația de suport, pentru toți bolnavii de TB.

Monitorizarea tratamentului cazurilor de DS-TB se face clinic, radiologic și bacteriologic. [Tabelul VI]

TABELUL VI Periodicitatea monitorizării evoluției sub tratament prin controlul sputei (microscopie și cultură)

Momentul controlului	Categoria I	Categoria a II-a	Individualizat*
La momentul diagnosticului (2 produse)	T0	T0	T0
La sfârșitul fazei inițiale (2 produse)	T2	T3	*
În faza de continuare (2 produse)	T5	T5	
La sfârșitul tratamentului (2 produse)	T6	T8	

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele hepatotoxice, datorită hepatotoxicității cumulate a asocierii HRZ, dar și factorilor de risc pentru hepatotoxicitate anterior instituirii tratamentului antituberculos, cum ar fi hepatita, consumul de alcool, administrarea altor medicamente hepatotoxice și chiar vârsta peste 50 de ani. Când transaminazele cresc de 5 ori și asociază hiperbilirubinemie, se întrerupe tratamentul, se înlocuiește medicamentul cel mai hepatotoxic cu unul cu aceeași eficiență. Dacă sunt mai multe medicamente incriminate, după normalizarea testelor hepatice, se reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor câte unul, ultimul medicament de testat fiind cel mai hepatotoxic. [Tabelul VII]

TABELUL VII Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I

Efecte adverse	Medicamente responsabile	Atitudine
MINORE		Se continuă tratamentul, se verifică dozele
anorexie, greață, dureri abdominale	Z, R	Se va efectua controlul funcției hepatice Se administrează tratamentul cu un prânz sau la culcare
dureri articulare	Z	Aspirină/AINS; se monitorizează ac. uric și dacă nivelurile sunt mari se administrează Allopurinol
senzație de arsură la nivelul membrelor inferioare	H	Piridoxină 50-75 mg/zi (5-10 mg/zi la copii)
colorarea în portocaliu a urinei	R	Se asigură pacientul că este un fenomen normal
flu syndrome	R – doze intermitente	Schimbarea ritmului de administrare din intermitent în zilnic
MAJORE		Se întrerupe medicamentul responsabil
prurit, rash cutanat, peteșii	S, H, R, Z	Dacă nu este intens și nu influențează calitatea vieții, se va trata cu antihistaminice Dacă este generalizat, se oprește medicamentul responsabil și se reintroduc după remisiune la 2-3 zile în ordinea R, H, E și Z În cazul apariției rashului peteșial, se face controlul trombocitelor și dacă trombocitele sunt scăzute se întrerupe R
surditate (fără dop de ceară)	S	Se întrerupe S, se folosește E

TABELUL VII *Continuare*

Efecte adverse	Medicamente responsabile	Atitudine
vertij sau nistagmus	S	Se întrerupe S, se folosește E
icter, hepatită (excluderea altor cauze)	H, Z, R	Hepatita medicamentoasă este atestată de creșterea AST de 3 ori în cazul asocierii simptomelor clinice (sindrom dispeptic, icter) sau când AST crește de 5 ori la pacientul asimptomatic Se întrerupe medicamentul cauzator și se utilizează medicamente cu hepatotoxicitate mică
confuzie (suspiciune de insuficiență hepatică acută)	majoritatea medicamentelor anti-TB	Se întrerupe tratamentul, se investighează funcția hepatică și protrombina
alterarea acuității vizuale	E	Se întrerupe E
șoc, purpură, IRA	R	Se întrerupe R

Tratamentul cazurilor cu chimiorezistență (DR-TB). În cazul monorezistenței la H sau R sau polirezistențelor, se recomandă prelungirea tratamentului antituberculos individualizat până la 9-18 luni. [Tabelul VIII]

TABELUL VIII Regimuri terapeutice în DR-TB (tuberculoza cu germeni rezistenți) în funcție de tipul chimiorezistenței

Tipul chimiorezistenței	Regim terapeutic	Durata minimă a tratamentului (luni)	Comentarii
H (± S)	R, Z, E	6-9	FQ poate fi asociată în formele extinse de boală
H, Z	R, E, FQ	9-12	Durata trebuie prelungită la pacienții cu forme extinse de boală
H, E	R, Z, FQ	9-12	Durata trebuie prelungită la pacienții cu forme extinse de boală
R (mono)	Z ± E + FQ + injectabil (8 luni) + medicamente orale de linia a II-a	20	Se tratează ca MDR/XDR-TB
H, E, Z (± S)	R, FQ + medicament oral de linia a II-a + injectabil (cel puțin 2-3 luni)	18	Se poate prelungi administrarea injectabilului (6 luni) la pacienții cu boală extinsă

WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. FQ = fluorochinolonă.

La pacienții cu recidivă trebuie făcută o anamneză terapeutică riguroasă privind tratamentele anterioare și/sau spectrul de sensibilitate identificat.

Tratamentul cazurilor MDR-TB (cu rezistență H și R) este dificil, datorită costurilor mari, cât și dificultăților provocate de durata prelungită, cu medicamente de rezervă anti-TB sau de linia a II-a, greu de tolerat pe durată lungă de timp.

Toate cazurile de MDR/XDR-TB trebuie discutate în Comisia MDR, care funcționează în cele două centre de excelență de la București și Bisericani. Se recomandă internarea tuturor pacienților pozitivi în unități spitalicești de profil.

Se recomandă ca pacienții să rămână spitalizați cel puțin până la negativarea microscopică a sputei, de preferat până la conversia în cultură (minim 2 culturi consecutive negative).

TABELUL IX Grupurile de medicamente antituberculoase recomandate pentru tratamentul individualizat în formele MDR-TB

Grup	Medicamente antituberculoase
Grupul 1 Medicamente de linia întâi	Pirazinamidă (PZM, Z) Etambutol (EMB, E)
Grupul 2 Medicamente injectabile	Streptomicină (SM, S) Kanamicină (KM, K) Amikacină (AK, A) Capreomicină (CM)
Grupul 3 Fluorochinolone	Ofloxacin (OFX) Levofloxacin (LFX) Moxifloxacin (MFX) Gatifloxacin
Grupul 4 Bacteriostatice orale de linia a doua	Etionamidă/Protionamidă (E/PTM) Cicloserină/Terizidonă (CS/TRD) Acid para-aminosalicilic (PAS)
Grupul 5 *Medicamente nerecomandate de OMS pentru utilizarea de rutină*	Bedaquilină Delamanid Clofazimină (CFM) Linezolid (LZD) Amoxicilină/Clavulanat (AMX/CLV) Tiacetazonă (THZ) Claritromicină (CLR) Imipenem/Cilastatin (IPM / CLN) Meropenem Isoniazidă – doze mari (HIN)

Principii generale de tratament în tuberculoza MDR/XDR:

1. la pacienții la care suspiciunea clinică și ABG serie scurtă (HR) sugerează caracterul MDR al bolii, se instituie *tratamentul empiric* (regim terapeutic individualizat, pe baza istoricului pacientului, a datelor din anchetele naționale de chimiorezistență, înaintea obținerii rezultatului ABG extinse); [Tabelul IX]

2. inițierea tratamentului individualizat este condiționată de diagnosticul cât mai rapid al MDR prin ABG extinsă (tehnici clasice și/sau

moleculare), la medicamentele de linia I ± a II-a, validată de LNR (regim terapeutic adaptat în funcție de spectrul de chimiorezistență dovedit de ABG extinsă);

3. nici un tratament pentru tuberculoza MDR/XDR nu va putea fi început decât după discutarea în Comisia MDR arondată și cu avizul acesteia!

4. administrarea medicamentelor trebuie să fie zilnică, direct observată pe toată durata tratamentului;

5. tratamentul trebuie să cuprindă cel puțin 4 medicamente antituberculoase active (incluzând o chinolonă și un aminoglicozid injectabil) plus PZM;

6. pentru a evita riscul instalării unei eventuale rezistențe, este contraindicată adăugarea unui singur medicament în schema terapeutică (monoterapie mascată);

7. în cazul cunoașterii spectrului de rezistență pentru cazul sursă, se recomandă începerea tratamentului în funcție de această informație până la obținerea antibiogramei extinse proprii, când se reevaluează schema de tratament.

Pentru fiecare pacient cu MDR/XDR-TB care începe un tratament, se completează „Fișa de tratament" și „Fișa de monitorizare a evoluției sub tratament" a pacientului cu MDR/XDR-TB, iar cazul va fi consemnat în registrul de TB/electronic drept caz MDR.

Stabilirea regimului de tratament pentru MDR-TB se bazează pe ABG efectuată pentru medicamentele de linia I și a II-a într-un LNR. Testele rapide moderne (fenotipice și/sau moleculare) la cazurile cu risc crescut de MDR-TB facilitează diagnosticul rapid și instituirea precoce a tratamentului eficient.

Faza intensivă, definită prin utilizarea preparatului injectabil: se folosesc 4 medicamente considerate a fi eficiente plus Pirazinamida. Durata fazei intensive va fi de 8 luni, iar durata totală a tratamentului de cel puțin 20 de luni în cazul pacienților fără tratamente individualizate anterior.

În ***faza de continuare,*** se sistează administrarea aminoglicozidului injectabil, se administrează pe cale orală 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată. Durata tratamentului este de 18 luni după conversia în cultură.

Schema va cuprinde medicamente din grupul 1-5 în ordine ierarhică bazată pe eficiență, cu respectarea principiilor:

1. Dozele folosite vor fi maximale.

2. Se va utiliza orice medicament din grupul 1 la care sensibilitatea este păstrată (Pirazinamidă, Etambutol); PZM se poate utiliza pe întreaga durată a tratamentului datorită efectului său sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari și la pH acid; EMB (în funcție de antibiogramă) se poate administra pentru protecție față de selecția mutanților rezistenți la celelalte droguri.

3. Se va utiliza un medicament injectabil din grupul 2 (Amikacină, Kanamicină, Capreomicină). NU se utilizează Streptomicină, chiar dacă ABG arată sensibilitate, datorită riscului crescut de rezistență.

4. Se va utiliza o fluorochinolonă, de preferat de generație recentă (Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin). NU se va utiliza Ciprofloxacin!

5. Se vor utiliza medicamente din grupul 4 pentru a completa până la 4 medicamente active, în ordinea: Etionamidă/Protionamidă – Cicloserină, sau PAS dacă Cicloserina nu poate fi folosită.

6. Pentru regimurile care au mai puțin de 4 medicamente active, se vor lua în considerare 1-2 medicamente din grupul 5 (Linezolid, Amoxicilină/Clavulanat, Imipenem, Claritromicină, Tiacetazonă, Clofazimină, Isoniazidă în doze înalte).

7. Pe cât posibil, PZM, EMB și fluorochinolonele se vor administra în priză unică, deoarece nivelurile serice atinse în acest mod sunt cele mai eficace. Tot în priză unică se pot administra și alte droguri de linia a II-a, ținând seama de toleranța pacientului.

8. Administrarea fracționată (în cel mult două prize) este admisă în cazul Cicloserinei, Protionamidei și PAS, în situații de intoleranță. Etionamida se poate administra pe toată durata tratamentului (18-24 de luni) – eventual în doze fracționate (250 mg dimineața, restul 500 mg la 10-12 ore), dar Protionamida este preferată Etionamidei datorită toleranței mai bune.

9. Administrarea HIN și RMP în schemă nu oferă nici un avantaj. Dozele mari de HIN (grupul 5 de medicamente) sunt recomandate de unii experți la pacienții cu rezistență la concentrații joase de HIN (>1% bacili rezistenți 0,2 μg/ml, dar sensibili la 1 μg/ml HIN), nefiind recomandată la cei cu rezistență la concentrații înalte (>1% din bacili rezistenți 1 μg/ml HIN).

10. Aprovizionarea constantă cu medicamente de rezervă, astfel încât regimul prescris să fie integral aplicat.

11. Faza de atac de 8 luni cu inițierea tratamentului trebuie efectuată în spital, sub directă observare (cel puțin până la negativarea sputei).

12. Indiferent de regimul ales, tratamentul trebuie administrat zilnic și sub directă observare timp de minim 20 de luni (18 luni de la conversie).

13. Reacțiile adverse vor fi tratate imediat și adecvat. [Tabelul X]

14. Tratamentul în ambulatoriu este recomandat pentru bolnavii negativați și va fi efectuat obligatoriu sub directa observare pe toată durata acestuia.

15. Se vor utiliza măsuri adjuvante: tehnici chirurgicale, suport social și psihologic.

16. Se recomandă tratarea agresivă a cazurilor XDR-TB de câte ori este posibil.

17. Se adaugă medicamente de grup 5 la cele de grup 1-4 cu sensibilitatea păstrată.

Regimul recomandat în faza intensivă (8 luni) trebuie să conțină minim 5 medicamente din care unul injectabil.

TABELUL X Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia a II-a

Reacții adverse	Medicamente responsabile	Conduită
Reacții adverse majore		**Întreruperea/înlocuirea medicamentului responsabil**
Tulburări vestibulare, auditive Nefrotoxicitate Șoc anafilactic	Amikacina	Oprirea Amikacinei
Toxicitate SNC: iritabilitate, instabilitate afectivă, anxietate, depresie, coșmaruri, convulsii, tremor, tulburări de vorbire	Cicloserina	– Psihoterapie individuală/de grup – Administrat asociat cu antidepresive – Creșterea dozei de piridoxină la 300 mg/zi – Scăderea dozei de cicloserină – Dacă simptomele sunt intense, se întrerupe temporar medicamentul până la ameliorarea simptomatologiei
Reacții adverse minore		**Continuarea terapiei anti-TB, verificarea dozelor**
Parestezii periorale	Amikacina	Crește doza de Piridoxină la 300 mg/zi
Hipersalivație, disconfort digestiv (greață, vărsături, diaree) Anorexie	Ofloxacin Moxifloxacin Claritromicina Protionamida	– Se va efectua controlul funcției hepatice – Consum de lichide >2 litri/zi – Monitorizarea nivelului de electroliți și înlocuirea lor în vărsături severe – Tratament antiemetic cu 30 min înainte de administrarea tratamentului anti-TB – Administrarea drogului fracționat în 2-3 prize
Rash, fotosensibilitate	Ofloxacin Moxifloxacin Cicloserina	– Asociat, tratament cu antihistaminice – Dacă manifestările sunt severe se întrerupe tratamentul anti-TB și se administrează corticosteroizi, antihistaminice, iar când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele anti-TB
Rar artralgii	Ofloxacin Moxifloxacin Protionamida	Consum de lichide >2 litri/zi
Cefalee, vertij Amețeli	Ofloxacin Moxifloxacin Claritromicina	Administrarea drogurilor seara, la culcare, sau în 2 prize (dimineața și seara)
Neuropatie periferică	Cicloserina	Se crește doza de piridoxină la 300 mg/zi + vitamine

Tratamentul chirurgical în tuberculoză. Se instituie în caz de: leziuni unilaterale active, leziuni limitate, toleranță scăzută la tratamentul individualizat, spectru extins de chimiorezistență fără rezerve terapeutice,

hemoptizii majore sau recurente, pneumotorax spontan, empiem TB cu sau fără fistulă bronhopleurală.

Criteriile de operabilitate constau în: rezervă funcțională pulmonară acceptabilă, risc chirurgical și anestezic (comorbidități, stare generală) acceptabil pentru a tolera intervenția planificată, acceptul pacientului, boala este suficient de localizată pentru a permite rezecția țesutului pulmonar afectat (lobectomie sau pneumonectomie), parenchimul pulmonar restant să conțină leziuni minime, în cazul chirurgiei de rezecție bronhoscopia să evidențieze bronhiile indemne.

Tipurile de intervenții chirurgicale pot fi: colapsoterapia, toracoplastiile (leziuni bilaterale, pacienți tarați, contraindicații de chirurgie rezecțională și indicații de tip pleural – cavitate restantă), plombajul (extramusculoperiostal blocat cu bile, proteze, expandere etc., util mai ales la pacienți tarați, cu leziuni bilaterale extinse); *chirurgia de rezecție* reprezintă tipul major de intervenție cu intenție curativă, propunându-și excluderea definitivă a leziunilor), chirurgia pentru eliminarea complicațiilor, decorticarea și pleuropneumonectomia

Tratamentul anti-TB în asocierea TB-HIV. Va fi instituit în colaborare cu medicul infecționist care tratează pacientul HIV și trebuie să respecte următoarele principii:

– Se administrează schemele terapeutice standard.

– Răspunsul terapeutic cel mai bun se obține dacă schema terapeutică include HR.

– Rifampicina este indicată pe toată durata tratamentului; în cazul în care se administrează antiretrovirale care interferă cu Rifampicina, dacă este posibil, se amână inițierea tratamentului antiretroviral, dacă nu, se vor asocia cele 2 terapii, având în vedere interacțiunea dintre Rifampicină și antiretrovirale.

– În prezent, se utilizează medicamente antiretrovirale (inhibitori de proteaze, inhibitorii revers transcriptazei nonnucleozidice) care nu mai prezintă interacțiuni potențiale cu Rifampicina, putându-se, astfel, administra simultan cele două terapii.

– *Regimul terapeutic antituberculos recomandat folosește regimurile standard ale PNCT, cu administrare zilnică, pe toată durata celor 12 luni.*

– Rifabutin, care poate fi procurat prin programul HIV/SIDA, poate înlocui Rifampicina în tratamentul pacienților HIV pozitivi și poate fi administrată în doză de 10-20 mg/kg corp/zi, în locul Rifampicinei, la recomandarea specialiștilor din rețeaua de boli infecțioase.

– Nu există consens terapeutic pentru hepatita virală acută. Unii autori recomandă întreruperea tratamentului anti-TB până la vindecarea hepatitei, alții recomandă pentru faza inițială 2 HSE și pentru faza de continuare 6-9 HE.

– Atitudinea va fi individualizată în funcție de fiecare pacient.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Anastasatu C., Barbu Z., Bumbăcescu N., Daniello L., Ftiziologia. Edit. Didactică și Pedagogică, București,1966:9-372.
2. Arghir O.C., Tuberculoza – Curs pentru studenți. Edit. Muntenia, Constanța, 2009.
3. Arghir O.C., Asocierea Tuberculoză - SIDA. Edit. Muntenia, Constanța, 2009, p. 52-56.
4. Corlan E., Tuberculoza. În Gherasim L. (sub red.), Medicina Internă, Vol. I, Cap. XV. Edit. Medicală, București,1995, p. 263-340.
5. Diaconescu C., Homorodean D., Ghidul diagnosticului bacteriologic al tuberculozei. București, 1998.
6. Didilescu C., Marica C., Tuberculoza – Trecut, Prezent, Viitor. Edit. Universitară Carol Davila, București, 2004, p. 1-38.
7. Homorodean D., Moldovan O., Diculencu D., Chiriac G., Muntean I., Îndrumar de tehnici de laborator de bacteriologie BK, elaborat sub coordonarea PNCT. București, 2005, p. 5-12, 19-22, 32-33, 42-52.
8. Macavei C.T., Crișan E., Marlene G., Diagnostic și tratament în tuberculoză. Edit. Universității "Transilvania", 2005, p. 1-100.
9. Marica C., Didilescu C., Gheorghiu-Brânaru M., Nicolaescu O., Buceanu M., Controlul tuberculozei în practica medicului de familie. București, 2008, p. 1-131.
10. Marica C., Didilescu C., Murgoci G., Tănăsescu M., Arghir O., Compendiu de tuberculoză. Edit. Curtea Veche, București, 2011, p. 5-433.
11. Mihăescu T., Tuberculoza – Mic tratat de pneumologie. Edit. Dan, Iași, 2002.
12. Panghea P., Bercea O., Tuberculoza – diagnostic, tratament, profilaxie. Edit. Muntenia, 1996, p. 1-222.
13. Panghea P., Bercea O., Breviar de tuberculoză, Edit. Medicală, București, 1999, p. 9-205.
14. Socaci A., Nini G., Marica C., Tuberculoza de la diagnostic la tratament. Edit. Partoș, Timișoara, 2013.
15. Center for Disease Control and Prevention (CDC), Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011.
16. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. A Guide For Low Income Countries 2003. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2003 Oct:1-55.
17. ECDC GUIDANCE, Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients, 2012.
18. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. INCDS. PUBLIC H PRESS, București, 2006.
19. Ghidul Național al PNPSCT, 2015.
20. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. World Health Organization, 2014.
21. Institutul Național de Cercetare – Dezvoltare în Sănătate București – Ghidul pentru Diagnosticul și Tratamentul Tuberculozei la Copil. H Press, București, 2006, p. 7-88.
22. Ord. M.S. nr. 422/29.03.2013 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2013 și 2014, cu modificările și adăugirile ulterioare.
23. Review of the National Tuberculosis Programme in Romania. Raport al Organizației Mondiale a Sănătății, 10-21 Mar 2014.
24. WHO, The global plan to stop Tb 2006-2015: Progress report 2006-2008.
25. World Health Organization. BCG Vaccine. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2004;79:27-38.
26. WHO/HTM/TB/2008.402, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
27. World Health Organization, 2012 WHO/HTM/TB/2012.9 – Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva.
28. WHO International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 3rd ed. 2014. http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.
29. WHO Multidrug-Resistant Tuberculosis, Update 2014. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/

30. WHO - Supll. Global Tuberculosis Report 2014 - Drug-Resistant TB Surveillance & Response. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/
31. WHO - Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy, 2015.
32. WHO - ECDC: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2017.
33. Mejia R.G., Paniagua L., Rapid detection of rifampicin and isoniazid rezistence in Mycobacterium tuberculosis, Vol. XII. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease Dec 2008.
34. Rosas, et al, High clustering rates of multidrug-resistant BMC. Infectious Diseases 2013;13:442.
35. Sougakoff W., Molecular epidemiology of multidrug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Infect 2011;17(6):800-5.
36. Popescu G., Chiotan D., Cioran N., Didilescu C., Optimismul prudent și evoluția principalilor indicatori ai endemiei tuberculoase în 2012 în România. Pneumologia 2013 Mar-Jun;62(2):72-6,79.

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Adriana Hristea, Ioana D. Olaru

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în 2013 au fost înregistrate la nivel mondial aproape 800 000 de cazuri de tuberculoză extrapulmonară (TBEP) reprezentând 15% din totalul cazurilor de tuberculoză raportate. [1]. [Fig. 1]

Deși în ultimii ani numărul de cazuri de tuberculoză pulmonară (TBP) în țările dezvoltate a înregistrat o ușoară scădere, proporția cazurilor de TBEP a crescut. Acest fapt este determinat de creșterea numărului

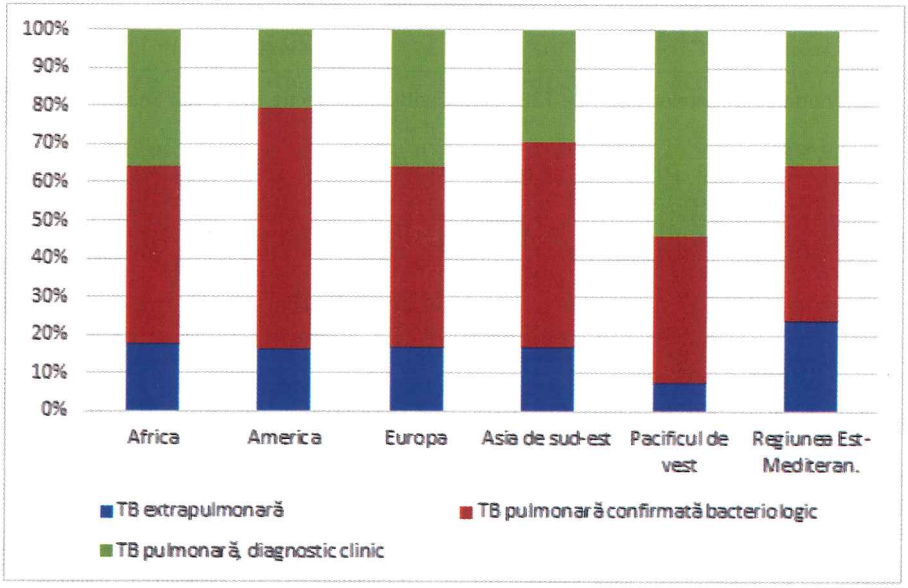

Fig. 1. Ponderea pacienților cu tuberculoză extrapulmonară în rândul numărului total de cazuri nou depistate în 2013 în funcție de regiunea OMS. [1]

de persoane cu infecție HIV care au un risc crescut de TBEP, dar și datorită modificărilor demografice și a faptului că programele naționale pentru combaterea tuberculozei au fost țintite pe TBP și mai puțin pe TBEP. Dacă la persoanele fără infecție HIV prevalența TBEP este de 15-20%, la pacienții cu infecție HIV proporția de TBEP depășește 50% din totalul cazurilor de tuberculoză. [2]. Tuberculoza concomitentă pulmonară și extrapulmonară este prezentă la 7-8% și tuberculoza miliară la 2-8% din totalul cazurilor de tuberculoză. [2-4]

Localizările TBEP la pacienții fără infecție HIV sunt, în ordinea frecvenței, limfoganglionară, pleurală, osteoarticulară, urogenitală, miliară, meningeală, gastrointestinală. [2]. [Fig. 2]. Pot exista diferențe între proporțiile diferitelor tipuri de TBEP în funcție de regiunea geografică, etnicitate, sex, vârstă, statusul HIV, precum și în funcție de perioada studiului.

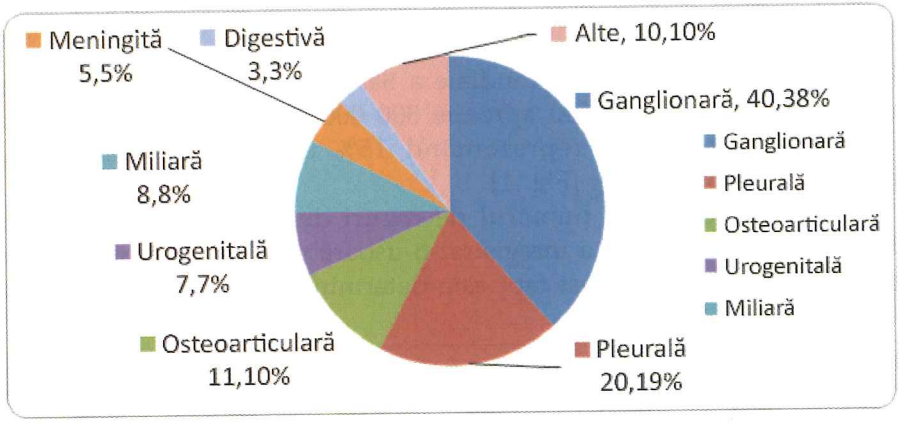

Fig. 2. Ponderea diferitelor tipuri de TBEP la pacienții fără infecție HIV, după Sharma et al. [2]

Tuberculoza pleurală, gastrointestinală și de sistem nervos central afectează preponderent bărbații, în schimb peste 70% din cazurile de tuberculoză ganglionară sunt înregistrate la femei. [3]. În SUA, TBEP afectează mult mai frecvent populația neagră și asiatică față de populația caucaziană. [4]. De asemenea, există diferențe de vârstă între diferitele forme de TBEP, astfel tuberculoza pleurală și meningeală sunt mai frecvente la tineri. [3,4]

În rândul pacienților cu infecție HIV, cele mai frecvente localizări sunt: meningeală și ganglionară. De asemenea, pacienții cu infecție HIV au un risc mai mare de TBP și TBEP concomitente, TBEP în general sau tuberculoză diseminată. [4]

În România, TBEP reprezintă aproape 14% din totalul cazurilor de tuberculoză. Cele mai frecvente localizări fiind în ordine: pleurală 61%, ganglionară 18%, osteoarticulară 8%, meningeală 3%, urogenitală 2%, pericardică 1,5%. [5].

Diagnostic. Diagnosticul TBEP face apel atât la imagistică, cât și la biopsii sau examene microbiologice din diverse produse biologice, în funcție de localizare. [Tabelul I]

TABELUL I Investigații în funcție de forma de TBEP. Modificat după recomandările National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [6]

Localizare	Imagistică	Biopsie/citologie	Cultură
Pleurală	Radiografie	Lichid pleural sau biopsie pleurală	Lichid pleural sau fragment de țesut
Ganglionară		Ac fin sau excizională	Aspirat sau fragment de țesut
Osteoarticulară	Radiografie CT și RMN	Leziune	Biopsie din leziune, abces paraspinal, lichid articular
Genitourinară	Urografie i.v., ecografie	Leziune	Urină, leziune, endometru
Sistem nervos central	CT sau RMN	Tuberculom	LCR
Gastrointestinală	Ecografie sau CT	Omentum, intestinală	Biopsie, lichid de ascită
Cutanată		Leziune	Leziune
Pericardică	Ecocardiogramă	Pericard	Lichid pericardic
Diseminată	CT cu rezoluție înaltă, ecografie abdominală	Pulmonară, hepatică, medulară	Lichid de lavaj bronhoalveolar, țesut hepatic, măduvă, sânge

Tehnici moleculare. Deși inițial majoritatea testelor moleculare au fost create pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare, acestea s-au dovedit eficiente și în diagnosticul TBEP. [7,8]

În cazul în care se suspicionează rezistență la medicamente testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase poate fi accelerată prin efectuarea de teste moleculare rapide pentru detectarea rezistenței la isoniazidă, rifampicină, respectiv la fluorochinolone, aminoglicozide, capreomicină sau etambutol.

Teste imunologice. Testele de eliberare de interferon γ (Interferon Gamma Release Assays, IGRA) sunt mai bine cunoscute și relativ frecvent utilizate pentru detectarea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, neputând în general diferenția între infecția latentă și boala activă. [12,13]

Adenozin dezaminaza. Adenozin dezaminaza este o enzimă implicată în metobolismul purinelor, care are un rol esențial în proliferarea și diferențierea limfocitelor [4]. ADA este utilă pentru diagnosticul unor forme de TBEP. Are o sensibilitate de 79% și o specificitate de 91% pentru diagnosticul meningitei tuberculoase [15] și o sensibilitate de 92% și o specificitate de 90% în cazul tuberculozei pleurale. [16]

Tratament. OMS recomandă ca pacienții cu TBEP să fie tratați conform acelorași principii ca și TBP, cu excepția tuberculozei sistemului nervos central (SNC) și tuberculozei osteoarticulare. Se recomandă o durată de tratament de 9-12 luni pentru meningita tuberculoasă și de 9 luni pentru tuberculoza osteoarticulară datorită dificultăților de evaluare a răspunsului la terapie. [17]. Ghidul britanic de tratament al tuberculozei recomandă o durată de tratament pentru meningita tuberculoasă de 12 luni, cu o fază intensivă care să conțină isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și un al patrulea medicament care poate fi etambutol și o fază de continuare în care se recomandă administrarea zilnică de isoniazidă și rifampicină. [6]

Tuberculoza ganglionară se tratează timp de 6 luni, cu doze administrate zilnic, indiferent de aspectul clinic al adenopatiilor sau al sinusurilor de drenaj și de apariția de noi adenopatii pe parcursul tratamentului. [6]

Corticoterapia este recomandată în meningita și pericardita tuberculoasă. Dozele de corticoid pentru meningita tuberculoasă sunt echivalente a 20-40 mg de prednisolon, sau 10-20 mg, dacă regimul conține rifampicină, la adulți, iar la copii echivalent a 1-2 mg/kg corp de prednisolon (maxim 40 mg). Dozele trebuie scăzute progresiv după 2-3 săptămâni de la inițiere. În pericardita tuberculoasă dozele de corticoid recomandate sunt mai mari, echivalente a 60 mg de prednisolon cu scăderea progresivă a dozelor la 2-3 săptămâni de la inițiere. [6]

Intervențiile chirurgicale joacă un rol relativ restrâns în managementul TBEP. Chirurgia este indicată în caz de hidrocefalie, uropatie obstructivă, pericardită constrictivă, ocluzie sau perforație intestinală, compresie medulară în tuberculoza spinală. [17]

IRIS *(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)*

Definiție și epidemiologie. Sindromul inflamator de reconstrucție imună reprezintă un răspuns inflamator exagerat la M. tuberculosis, când există o trecere de la un status de imunodepresie, în care răspunsul inflamator este supresat, la o stare proinflamatorie, ca rezultat al dispariției sau scăderii factorilor ce promovează imunosupresia. La pacienții infectați cu HIV la care se începe tratamentul antiretroviral această condiție este bine cunoscută, dar ea a fost descrisă și la pacienții neinfectați cu HIV, ca recipienții de transplant de organe solide, femei în perioada post-partum, pacienți neutropenici și recipienții de antagoniști de TNF. [18].

IRIS apare mai frecvent la pacienții infectați cu HIV. [19]. Agravarea paradoxală a tuberculozei după inițierea tratamentului antituberculos a fost raportată la o proporție variind între 2% și 23% din pacienții fără infecție HIV. [20]. În studii mai recente, frecvența acestui sindrom la pacienți HIV-negativi cu TBEP a variat între 8% [21] până la 25%. [22]

Mediana duratei până la apariția IRIS a fost de asemenea variabilă, între 56 de zile [20], 86 de zile [22] și 107 zile. [21]

La pacienții infectați cu HIV, IRIS a fost definit în mod variabil de către diferiți autori. [23,24,25]

În 2007 a fost publicată o definiție de consens, adaptată utilizării atât în țările dezvoltate, cât și în cele cu resurse limitate, definiție a *International Network for the Study of HIV-associated IRIS*. [27]

Au fost definite două tipuri de IRIS: IRIS ca reacție paradoxală și IRIS demascând o tuberculoză netratată.

Pentru IRIS paradoxală definiția include:

- diagnostic de tuberculoză conform criteriilor OMS,
- răspuns favorabil inițial la tratament antituberculos,
- apariția în 3 luni după inițierea tratamentului antituberculos,
- excluderea altor cauze de deteriorare clinică (infecții bacteriene, fungice, limfoame, sarcom Kaposi, rezistență la antituberculoase, aderență inadecvată la tratament, reacții medicamentoase).

Diagnosticul clinic constă în 1 criteriu major și 2 criterii minore.

Criteriile *majore* sunt:

- apariția de noi adenopatii sau creșterea celor existente, abcese reci sau alte afectări tisulare,
- apariția sau agravarea caracteristicilor radiologice ale tuberculozei,
- apariția sau agravarea simptomelor tuberculozei SNC,
- apariția sau agravarea serozitelor (pleurezie, ascită sau pericardită).

Criteriile *minore* sunt:

- apariția sau agravarea simptomelor constituționale (febră, transpirații etc.),
- apariția sau agravarea simptomelor respiratorii (tuse, dispnee etc.),
- apariția sau agravarea durerii abdominale însoțită de hepatosplenomegalie, adenopatii abdominale (ecografic),
- rezoluție clinică și/sau radiologică fără modificarea tratamentului antituberculos.

Pentru IRIS demascând o tuberculoză netratată diagnosticul presupune:

- absența tratamentului antituberculos când se inițiază medicația antiretrovirală,
- apariția în 3 luni după inițierea antiretroviralelor a cel puțin unui criteriu din:

– modificări clinice incluzând o componentă inflamatorie marcată (de exemplu, limfadenită/abces cu inflamație importantă; TBP complicată cu insuficiență respiratorie, sindrom inflamator sistemic marcat),

– tuberculoză complicată de o reacție paradoxală.

Se consideră că omiterea parametrilor viroimunologici din definiție nu modifică substanțial impactul acesteia. Aceste definiții au fost validate în studii de cohortă în Thailanda [28] și în Africa de Sud. [29,30]

Patogenie. Vindecarea unei infecții necesită o balanță echilibrată între un răspuns imun menit să eradicheze patogenul, cu limitarea însă a distrugerilor pe care un răspuns imun exagerat ar putea să le genereze. În patogenia IRIS sunt implicate anomalii ale imunității înnăscute și dobândite, diverse antigene provenind din peretele bacterian stimulând o reacție inflamatorie exagerată. IRIS la mycobacterii reprezintă o reacție de tip hipersensibilitate întârziată la antigene mycobacteriene, inflamația granulomatoasă și necroza tisulară fiind tipice pentru acest tip de răspuns. [31]

Celulele CD4 Th0 se diferențiază în subseturi (Th1 și Th2 fiind principalele subseturi) cu funcții distincte. Sub acțiunea IL-12, Th0 se diferențiază în Th1, în timp ce IL-4 determină transformarea Th0 în Th2. Celulele Th1 produc citokine cu efect proinflamator (IFN – interferon), activează macrofage, promovează citotoxicitatea NK, în timp ce Th2 secretă mai ales IL-4 și IL-10 ducând la un efect antiinflamator. [18]. Recent, paradigma Th1/Th2 a fost modificată prin descoperirea rolului Th17 și a celulelor regulatoare (T_{reg}). Spre deosebire de diferențierea Th1 și Th2 care se bazează pe citokinele efectoare respective (IFN și IL-4), diferențierea Th17 necesită atât IL-6, cât și factorul de creștere tumorală pentru a iniția diferențierea. [32]

Se crede că o disfuncție a celulelor T cu rol reglator este implicată în patogenia IRIS. Aceste celule au rolul de a modula răspunsul imun menținând toleranța la autoantigene, împiedicând autoimunitatea și împiedicând reacțiile imune exagerate. [33]

Celulele T cu rol reglator suprimă producția de IFN și producția de IL-10. La pacienții cu tuberculoză activă aceste celule sunt mai frecvente în sânge și la locul infecției, dar în stadiile tardive ele sunt absente. [34]. Totuși, pentru clarificarea rolului celulelor T reglatoare în exacerbarea răspunsului imun după instituirea tratamentului antituberculos sunt necesare studii ulterioare. Așadar, IRIS apare ca urmare a schimbării răspunsului imun antiinflamator (T_{reg} și Th2) într-un răspuns proinflamator (Th17 și Th1). [35]. Reducerea sau dispariția condiției imunosupresoare (inițierea tratamentului antiretroviral, oprirea medicamentelor imunosupresoare, revenirea imunității post-partum, revenirea numărului de neutrofile, modificarea imunosupresiei induse de patogen sub influența tratamentului antimicrobian) determină schimbarea răspunsului imun din unul dominant antiinflamator într-unul proinflamator. [18]

Factori de risc pentru IRIS la pacientul infectat cu HIV. Cu cât intervalul de timp între inițierea tratamentului antituberculos și inițierea tratamentului antiretroviral este mai scurt, cu atât crește probabilitatea apariției IRIS. De aceea, chiar și la pacienții cu CD4 sub 50 începerea tratamentului antiretroviral este amânată cu cel puțin 2 săptămâni după începerea tratamentului antituberculos. Numărul de CD4 mic și încărcătura

virală peste 5 $\log_{10}$/ml, asociate cu o rapidă recuperare viroimunologică sub tratament specific sunt factori de risc majori pentru IRIS. Un alt factor de risc potențial este reprezentat de localizarea extrapulmonară a tuberculozei sau de tuberculoza diseminată. [31]

Aspecte clinice. Pacienții cu IRIS pot avea diverse manifestări clinice, care interesează localizarea inițială a tuberculozei sau să aibă altă localizare. Cel mai frecvent este vorba de adenopatii, de agravarea infiltratelor pulmonare pe radiografia pulmonară, cu sau fără recurența simptomelor respiratorii. Alte manifestări clinice, ca cele nervos centrale, serozita, manifestări cutanate sau subcutanate, gastrointestinale au fost descrise cu frecvențe sub 10%, în timp ce insuficiența renală acută, orhiepididimita, hipercalcemia și manifestările oculare au fost descrise foarte rar. Cu excepția IRIS, care interesează SNC, prognosticul este în general bun și au fost raportate puține decese. [31]

Tratament. Nu se știe care este tratamentul optim al IRIS. Corticosteroizii sunt cel mai frecvent utilizați. Deoarece TNF este important în formarea granuloamelor, utilizarea anticorpilor anti-TNF ar putea fi salutară în cazurile de IRIS care nu răspund la corticoizi. [36]. Statinele pot reprezenta o potențială opțiune în managementul acestei condiții, deoarece, în afară de modificarea interacțiunii între limfocite și endoteliu, sunt și prezentatoare de antigen. [37]. În afara supresiei, răspunsul imun antimicrobian exercită efecte benefice în sepsis. [38]

La pacienții infectați cu HIV, în cazurile ușoare sau moderate se pot folosi AINS, în timp ce în cazurile mai severe se utilizează corticoizi și se poate considera întreruperea temporară a antiretroviralelor. Deși doza și durata tratamentului cu corticoizi nu sunt bine studiate, de obicei se utilizează doza de 0,5 mg/kg corp timp de 2-4 săptămâni, menținând tratamentul antiretroviral. Doza de 1,5 mg/kg corp timp de 2 săptămâni, urmată de 0,75 mg/kg corp încă 2 săptămâni a dus la îmbunătățirea simptomatologiei și a scăzut spitalizarea. De asemenea, s-a sugerat că încărcătura bacilară trebuie redusă semnificativ înainte de începerea tratamentului antiretroviral, dar momentul începerii tratamentului antiretroviral trebuie să țină seama de gradul de imunodepresie al pacientului. [31]

Controlul transmiterii TBEP

TBEP este rar contagioasă, cu excepția tuberculozei laringiene și a cavității bucale. În toate cazurile ar trebui exclusă prezența TBP concomitente. Procedurile cu risc de transmitere a TBEP la personalul sanitar sunt reprezentate de irigarea abceselor sau autopsii. [39]. În cazul tuberculozei pleurale, care apare relativ frecvent la câteva luni de la primoinfecție, și al tuberculozei la copii, ar putea fi utilă investigarea contacților apropiați pentru identificarea persoanelor cu TBP activă.

Forme clinice de tuberculoză extrapulmonară:

Tuberculoza pleurală

Epidemiologie și patogenie. Tuberculoza pleurală este cea mai frecventă formă de TBEP și poate să apară fie prin ruptura unui focar primar subpleural sau poate fi secundară diseminării limfatice sau hematogene. Majoritatea cazurilor apare la un interval de câteva luni de la primoinfecție și mulți pacienți relatează contactul cu persoane cu TBP activă. [40]. Este considerată o reacție de hipersensibilitate la antigene mycobacteriene și încărcătura bacilară în lichidul pleural este scăzută. Acest fapt ar putea semnifica o incidență mai scăzută a pleureziei tuberculoase la pacienții imunodeprimați, pleurezia tuberculoasă este mai frecventă la pacienți cu infecție HIV versus persoane HIV negative. [41]

Pleureziile tuberculoase pot fi clasificate în 3 categorii:

1) serofibrinoasă, care apare de obicei la scurt timp după infecția primară la copii și adulți tineri;

2) pleurezia asociată tuberculozei pulmonare;

3) piopneumotoraxul, care apare prin deversarea conținutului unei caverne în pleură cu formarea unei fistule bronhopleurale. [42]

Aspect clinic. Debutul este de obicei brusc, cu tuse seacă, durere toracică de tip pleuritic, dispnee și febră. Pleurezia este de obicei unilaterală și în cantitate moderată. În zonele endemice, pacienții cu tuberculoză pleurală sunt mai tineri decât cei cu TBP, iar în țările dezvoltate, afectarea pleurală este mai frecventă la vârstnici, unde constituie de obicei reactivarea unei tuberculoze latente. Pacienții cu infecție HIV pot avea manifestări clinice diferite. La aceștia, debutul este mai frecvent insidios și durerea toracică este mai rar prezentă, în schimb predomină simptomele generale, hepatosplenomegalia și adenopatiile. [41]

Diagnostic. Toracocenteza și biopsia pleurală sunt esențiale pentru diagnostic.

Teste *nespecifice:* lichidul din pleurezia tuberculoasă are un aspect galben citrin, mai rar hemoragic, caracter de exsudat, conținând proteine peste 5 g/dl, LDH pleural depășește LDH seric, glucoza este scăzută, iar celularitatea variază de obicei între 5 000-10 000 celule/mm^3, cu predominanța mononuclearelor și celule mezoteliale sub 5%. [43]. Pacienții cu o simptomatologie de sub 2 săptămâni pot avea o predominanță a neutrofilelor în lichidul pleural. [41]

Diagnostic *imagistic:* radiografia toracică relevă revărsatul pleural, iar într-un sfert din cazuri pot fi decelate și leziuni active pulmonare concomitente. Examenul CT decelează însă leziuni active de parenchim pulmonar în peste 80% din cazuri. [41]

Diagnostic *bacteriologic:* în tuberculoza pleurală, pe frotiu se evidențiază rar (sub 5%) bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR), iar culturile sunt pozitive în 20% din cazuri. La pacienții HIV-pozitivi microscopia

este pozitivă în 20% din cazuri, iar culturile din lichidul pleural pozitive până la 75%. [41]. Sensibilitatea culturilor efectuate din fragmente pleurale obținute prin biopsie este considerabil mai înaltă. Astfel, rata de diagnosticare pe baza examenului histologic și a culturilor din fragmentul de biopsie pleurală și lichidul pleural este de 94%, comparativ cu 19% la pacienții la care a fost analizat doar lichidul pleural obținut prin toracocenteză. [43]. PCR din lichidul pleural, deși este foarte specific (peste 90%), are sensibilitate variabilă 60-75%. [41]

Examenul sputei induse poate fi util în diagnostic. Peste jumătate din pacienții cu pleurezie tuberculoasă pot avea culturile sau microscopia sputei pozitive. [41]

Alte teste *specifice:* examenul histologic al fragmentelor de țesut pleural poate decela leziuni granulomatoase. [40]. IDR la PPD este frecvent negativă. Adenin dezaminaza (ADA) din lichidul pleural are sensibilitate și specificitate înalte pentru diagnostic, de peste 90%. Valoarea prag cea mai utilizată este de 40 U/l. Niveluri crescute ale ADA pot fi întâlnite și în pleureziile parapneumonice și empiem, dar în acestea există o predominanță a PMN. [41]. Nivelul de interferon γ pleural este de asemenea util în diagnostic, având sensibilitate și specificitate de aproximativ 90%. [41]

Diagnosticul diferențial se face cu: pleurezie parapneumonică și empiem, infecții fungice, cancer (neoplasm pulmonar, boală metastatică – sân și ovar, mezoteliom), infarct pulmonar, insuficiență cardiacă, boli de colagen, chilotorax, afecțiuni cu aspect histologic de granuloame (sarcoidoză, infecții fungice, tularemie, artrită reumatoidă).

În majoritatea cazurilor, pleurezia se rezolvă fără sechele, chiar și în absența tratamentului, totuși, dacă pacientul nu este tratat, acesta are un risc crescut de reactivare tuberculoasă ulterioară. [40]

Rolul corticoterapiei este controversat, în momentul de față dovezile care să susțină utilizarea de corticoizi în terapia pleureziei tuberculoase sunt insuficiente. [41]

Tuberculoza ganglionară

Epidemiologie și patogenie. Limfadenita tuberculoasă este a doua formă ca frecvență de TBEP la pacienții fără infecție HIV și este cea mai frecventă formă la cei HIV-pozitivi. [40]. Deși, la persoanele imunocompetente, afectează de obicei ganglionii cervicali, unilateral, de-a lungul marginii superioare a mușchiului sternocleidomastoidian, au fost descrise cazuri de adenită inghinală, axilară, mezenterică, mediastinală. La copii, spre deosebire de adulți, evoluează în paralel cu tuberculoza primară. [46]. În țările cu endemicitate scăzută, incidența este maximă între 20-40 de ani, pe când în țările în curs de dezvoltare, aceasta este maximă în copilărie. [47]. M. tuberculosis ajunge la nivel ganglionar prin diseminarea hematogenă din timpul tuberculozei primare, urmată de reactivare

sau prin diseminare de vecinătate de la nivel amigdalian. Reactivarea are de obicei loc atunci când mecanismele de apărare ale gazdei sunt deficitare. Mai rar, tuberculoza ganglionară poate reprezenta localizarea primară a infecției. [47]

La copiii mici (sub 5 ani) din țările dezvoltate, pot fi implicate mycobacterii atipice (*M. avium* sau *M. malmoense*) cu aspect histologic similar cu cel determinat de M. tuberculosis. În aceste situații, tratamentul constă în excizie chirurgicală și nu în tratament medicamentos. [47]

Aspect clinic. Semnele și simptomele clinice sunt în general absente atunci când sunt afectați ganglionii cervicali. Tuberculoza ganglionară în afara regiunii cervicale indică o boală mai severă și este de obicei însoțită de simptome generale. [46]

De obicei adenopatia este progresivă. Ganglionii sunt nedureroși, mobili, nonconfluenți, de consistență crescută, iar ulterior, odată cu creșterea lor în dimensiuni, aceștia pot conflua și deveni fluctuenți, când apare necroza cazeoasă centrală. Absența eritemului și a căldurii locale au dus la descrierea clasică de „abces rece". În absența tratamentului, se ajunge la apariția unei fistule cutanate cu formarea de sinusuri și ulcerare superficială. La imunodeprimați poate mima un abces piogen cu eritem, durere locală importantă, tumefacție. [47]. La pacienții cu infecție HIV limfadenita tuberculoasă periferică este aproape exclusiv multifocală și se asociază cu simptome generale importante (febră, scădere ponderală) și tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară concomitentă. [46]

Diagnostic. În majoritatea cazurilor aspirația prin ac fin este suficientă pentru stabilirea diagnosticului. Sensibilitatea aspiratului prin ac fin este de 20-35%, 20-65%, 30-80% pentru microscopie, culturi, respectiv histologie.

Frecvent, este necesară biopsia ganglionară pentru diagnostic, întrucât M. tuberculosis a fost identificat în ganglioni cu aspect histologic nespecific, iar un aspect histologic asemănător poate fi determinat și de alte mycobacterii sau fungi. [46]. Biopsia excizională este o procedură diagnostică invazivă însă are și cea mai înaltă sensibilitate, permițând evidențierea BAAR pe frotiu în 20-40% din cazuri, culturi pozitive în 30-90% și aspect histologic sugestiv în 60-80%. Complicații rare ale biopsiei sunt: durere locală, suprainfecție bacteriană, formare de sinusuri și cicatrice. [48]. Spre deosebire de pacienții imunocompetenți, la cei cu infecție HIV, în majoritatea cazurilor pot fi identificați BAAR din materialul obținut prin puncție aspirativă, datorită prezenței unui număr mai mare de mycobacterii. Pe de altă parte, aspectul citologic și histologic este mai puțin specific la acești pacienți. Prezența unei tuberculoze concomitente, cu altă localizare, poate susține diagnosticul. [46]. TBP concomitentă poate fi identificată până la 40% dintre pacienți, mai frecvent la cei cu infecție HIV. [48]

Cultura reprezintă standardul de aur pentru diagnostic însă rezultatele sunt obținute tardiv.

Întrucât sensiblitatea PCR este foarte variabilă, între 2-100%, și testul este nestandardizat, se recomandă utilizarea lui împreună cu testele diagnostice convenționale, iar interpretarea rezultatelor să fie făcută cu prudență. [49]

Aspectul histologic sugestiv pentru tuberculoză constă în prezența de infiltrate limfocitare, granuloame necazeificate sau celule gigant Langerhans și poate fi util la pacienții cu microscopie și culturi negative. [48]

Testul IDR la PPD este aproape întotdeauna pozitiv. [46]

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt puține: pacienți cu risc de a dezvolta reacție de agravare paradoxală a simptomelor (durere locală înainte de începerea tratamentului), eșec al tratamentului medicamentos sau disconfort local important. [48]

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu infecții fungice, toxoplasmoză, limfoame, bruceloză, bartoneloză, neoplasme, boală Castleman, reacții medicamentoase și sarcoidoză. [47]

Adenopatii mediastinale în timpul primoinfecției sunt frecvent identificate radiologic, în special la copii. Identificarea CT de zone hipodense ganglionare este sugestivă pentru tuberculoză. La pacienții cu infecție HIV adenopatiile mediastinale sunt frecvente, cu interesarea mai multor ganglioni care fuzionează pentru a forma mase mediastinale de dimensiuni mari, cu centru hipodens și priză de contrast periferică, fără calcificări. [46]

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de formațiuni tumorale mediastinale (histoplasmoză, limfom, carcinom).

La persoanele fără infecție HIV, limfadenita mezenterică izolată, neînsoțită de tuberculoză intestinală sau peritoneală este rară. Se poate manifesta prin durere abdominală, febră, masă abdominală palpabilă, obstrucție intestinală. La pacienții cu infecție HIV și tuberculoză, limfadenopatiile abdominale sunt frecvente și pot fi extinse. Adenopatiile sunt mai frecvent intraabdominale decât retroperitoneale și pot obstrucționa uneori ducturile biliare, ureterele sau intestinul. Ganglionii au centru hipodens și priză de contrast periferică. [46]

Tuberculoza osteoarticulară

Tuberculoza osteoarticulară reprezintă a treia formă ca frecvență de TBEP. Afectează cel mai frecvent coloana vertebrală, urmată de articulațiile membrelor inferioare și osteomielita tuberculoasă extraspinală. [50]

Survine de obicei la 3-5 ani de la infecția primară și este o consecință a diseminării hematogene din timpul primoinfecției. Poate să apară și prin diseminare limfatică sau directă, prin contiguitate de la o leziune învecinată. Afectarea articulară apare prin extensie de vecinătate

de la o leziune osoasă sau prin diseminare hematogenă. [47]. În țările în curs de dezvoltare afectează mai frecvent copiii mari și adulții tineri, iar în țările dezvoltate este mai frecventă la vârstnici. [46]

a) Tuberculoza coloanei vertebrale

Epidemiologie și patogenie. În peste jumătate dintre cazurile de tuberculoză osteoarticulară este afectată coloana vertebrală, în special regiunea toracică inferioară, urmată de regiunea lombară. Este posibilă afectarea mai multor regiuni concomitent, uneori cu vertebre normale interpuse. [46,47]

De obicei infecția debutează la nivelul marginii antero-superioare sau inferioare a unui corp vertebral, urmând extinderea prin contiguitate la discul intervertebral și vertebrele adiacente, producând aspectul radiologic tipic de colaps al porțiunii anterioare a două vertebre adiacente cu distrucția discului intervertebral și apariția cifozei. [46]

Aspect clinic. În tuberculoza coloanei vertebrale, durerea locală este frecvent primul simptom și apare cu săptămâni-luni înainte de diagnostic. Mai rar pacientul se prezintă pentru durere de tip radicular care poate mima afecțiuni intraabdominale. Tulburări senzitive, motorii și sfincteriene pot să apară prin compresie medulară. Spasmul mușchiului psoas poate determina flexia dureroasă a coapsei. [47]. Interesarea măduvei poate genera paraplegie. Tuberculoza concomitentă cu altă localizare sau simptomele generale sunt frecvent absente.

Abcesele reci paraspinale se formează în peste jumătate de cazuri, uneori după inițierea tratamentului, sau pot fi vizibile doar pe CT sau RMN. Datorită compartimentării realizate de ligamentele paraspinale, puroiul se poate extinde mult, determinând o formațiune tumorală sau fistulă la nivelul fosei supraclaviculare, deasupra crestei iliace, în trigonul lui Petit, inghinal, fesier sau chiar în fosa poplitee. Formarea abcesului poate duce la diseminarea la distanță a infecției la alți corpi vertebrali, uneori cu vertebre indemne interpuse. Spondilita tuberculoasă se poate de asemenea complica cu abcese epidurale sau de psoas. [46]. În aproximativ jumătate din cazuri poate fi prezentă sau se poate dezvolta în timpul tratamentului scăderea forței musculare la nivelul membrelor inferioare, posibil datorate arahnoiditei sau vasculitei asociate. Mai rar, măduva poate fi comprimată de masa inflamatorie spinală sau și mai rar de către un abces producând ischemie. Poate de asemenea să apară tromboza determinată de inflamația arterei spinale anterioare. [46]

Diagnostic. Imaginea radiologică la debut poate fi normală, ulterior apar eroziuni ale marginilor anterioare ale corpilor vertebrali cu dispariția spațiului intervertebral. Modificările CT apar înaintea modificărilor pe radiografia standard. Se pot decela abcese de psoas sau paravertebrale. De asemenea, CT este cea mai bună metodă pentru biopsia percutanată ghidată. RMN arată inflamație epidurală (în T2) și este util

în reconstrucția tridimensională prechirurgicală. RMN este testul optim pentru evaluarea extensiei intraspinale, a mielopatiei focale și a compresiei medulare sau de rădăcini nervoase.

TBP concomitentă este rară, dar, în prezența acesteia, poate fi pus diagnosticul de tuberculoză osoasă fără biopsie. Biopsia ghidată de CT este folosită frecvent în scop diagnostic, biopsia deschisă fiind rezervată cazurilor dificile sau celor care au oricum indicație chirurgicală. [47]

Dificultățile diagnosticării spondilodiscitei tuberculoase sunt datorate, pe de o parte, necesității unei proceduri invazive în vederea obținerii unei probe biologice care să ducă la confirmarea bacteriologică, iar, pe de altă parte, faptului că leziunile sunt paucibacilare, ducând la o sensibilitate scăzută a microscopiei. Sensibilitățile microscopiei, culturii și a celor două metode împreună sunt de 33%, 43%, respectiv 59%. Aspectul histologic este sugestiv în până la 90% din cazuri. Tehnicile de amplificare ale acizilor nucleici au avantajul obținerii unor rezultate rapide, însă sunt necesare studii suplimentare pentru stabilirea sensibilității și specificității acestor metode. [51]

Diagnosticul diferențial se face cu metastaze vertebrale (de obicei sunt afectate corpurile vertebrale și pediculii, cu păstrarea spațiului intervertebral) și infecții bacteriene (frecvent sunt prezente și simptome sistemice, durerea este de obicei importantă, iar debutul este acut). [47]

Poate fi necesară intervenția chirurgicală pentru drenarea abceselor, debridare, stabilizarea coloanei vertebrale sau în cazul compresiei medulare. Dacă pacientul nu prezintă deficite neurologice, instabilitate a coloanei sau compresie medulară, este suficient tratamentul medical. [50]

b) Tuberculoza osteoarticulară periferică

Epidemiologie și patogenie. Diseminarea la nivel articular are loc fie de la un focar de osteomielită de vecinătate care erodează în spațiul articular, fie prin însămânțarea hematogenă a sinovialei. [52]

Inițial se produce o sinovită inflamatorie cu edem, tumefacție articulară, spasm muscular și limitarea mișcărilor în articulație. Imagistic se decelează creșterea spațiului articular. Urmează formarea de țesut de granulație, apariția de revărsat articular și panus, care determină distrucția cartilajului articular. Distrugerea cartilajului începe de la periferie și erodează până în spațiul subcondral. Distrucția osoasă importantă duce la demineralizare și necroză. Imagistic, în această fază, se decelează îngustarea spațiului articular. Urmează formarea de abcese reci paraarticulare și fistulizarea spontană cutanată. [52]

Aspect clinic. Artrita tuberculoasă a fost clasic descrisă ca o artrită cronică cu afectare monoarticulară a articulației coxofemurale sau a genunchiului, lent progresivă în majoritatea cazurilor, frecvent fără simptome generale sau tuberculoză concomitentă cu altă localizare. Pacientul

se prezintă în general pentru durere articulară și impotență funcțională. Un traumatism local vechi este relativ frecvent prezent în antecedente, urmat la distanță de săptămâni sau luni de inflamație progresivă indolentă. Raportări mai recente sugerează o afectare mai frecventă a vârstnicilor și un tablou clinic diferit – cu prezența simptomelor generale, afectare poliarticulară și formarea de abcese periarticulare. Osteomielita tuberculoasă poate afecta orice os, inclusiv coastele, craniul, falangele sau oasele lungi. Uneori este însoțită de manifestări determinate de afectarea structurilor învecinate (sindrom de tunel carpian, tenosinovită, paralizie facială). [46,50]. Tuberculoza este cea mai frecventă cauză de osteomielită unică sau multiplă la nivel costal. [46]

Primul simptom al tuberculozei articulare este durerea locală, care poate preceda apariția inflamației sau a modificărilor radiologice cu săptămâni sau chiar luni. [47]

Diagnostic. Diagnostic *imagistic:* inițial are loc o creștere în volum a țesuturilor moi, apoi osteopenie, distrucție osoasă periarticulară, îngroșare periostală, distrugerea cartilajului articular. [46]. Imaginea radiologică tipică este reprezentată de triada Phemister: 1) osteoporoză juxtaarticulară; 2) eroziuni osoase periferice; 3) îngustarea progresivă a spațiului articular. [52]

Radiografia pulmonară arată modificări sugestive pentru tuberculoză în jumătate de cazuri, dar TBP activă este rară. RMN evaluează gradul de distrugere articulară și afectarea țesuturilor moi din vecinătate. [50]

Diagnostic *bacteriologic:* în absența tuberculozei concomitente cu altă localizare, diagnosticul necesită în marea majoritate a cazurilor biopsie. Modificările histologice sugestive pentru tuberculoză impun inițierea terapiei chiar dacă alte infecții cronice (fungi, mycobacterii nontuberculoase) pot determina un tablou clinic și histologic identic. [46]

Puncția articulară și cultura din lichidul sinovial sunt pozitive în până la 80% din cazuri. Biopsia sinovială poate contribui la stabilirea diagnosticului prin evidențierea de granuloame cu cazeificare sau culturi pozitive. [50]. Microscopia lichidului sinovial este pozitivă în doar 20-40% din cazuri. [52]

Tratament. Tratamentul tuberculozei articulare este în special medicamentos, intervenția chirurgicală poate fi necesară în cazul prezenței de abcese reci, pentru corectarea deformărilor articulare, subluxațiilor, instabilității articulare sau pentru artroplastie. De obicei intervenția chirurgicală se face după 1-4 săptămâni de tratament medicamentos. [52]

Artrita reactivă (boala Poncet) este definită ca poliartrită la pacienții cu TBEP în absența detecției de M. tuberculosis la nivel articular. Este de obicei o afecțiune a adulților tineri cu o ușoară preponderență a sexului feminin. Pacienții se prezintă pentru simptome constituționale și

poliartrită acută sau subacută a articulațiilor mari însoțită frecvent de revărsat lichidian. De obicei însoțește tuberculoza ganglionară. Este considerată o reacție de hipersensibilitate la antigene ale M. tuberculosis. [52]

Tuberculoza urogenitală

Apare la 2-20% din pacienții cu TBP și afectează preponderent sexul masculin. [53]. Deși un grad de afectare renală este prezent în primele luni după infecția primară, cu posibilitatea detectării *M. tuberculosis* în urină dovedind diseminarea hematogenă a infecției, boala clinică apare de obicei la distanță de câteva decenii de la infecția primară. [47]

Se consideră că diseminarea la nivel renal are loc hematogen în timpul infecției primare, iar reactivarea infecției are loc de obicei la câteva decenii și este unifocală, afecând un singur rinichi. De la acest nivel diseminarea infecției se produce prin contiguitate, apărând leziuni ureterale, ale vezicii urinare și organelor genitale. [53]. Astfel, tulberculoza ureterală și vezicală sunt secundare infecției renale. Leziunile ureterale duc la apariția de stenoze, care sunt principala cauză de rinichi nonfuncțional.

a) Tuberculoza urinară

Epidemiologie și patogenie. Este frecvent o afecțiune care progresează insidios și poate duce la distrucția în totalitate a rinichiului anterior diagnosticării. Afectarea renală din tuberculoză poate să fie o consecință directă a infecției sau secundară amiloidozei.

Inițial se produce afectare renală unilaterală, asimptomatică, cu diseminarea infecției la ureter și vezica urinară. Ulterior apar stenoze ureterale care duc la rinichi unilateral nonfuncțional și scăderea în volum a vezicii urinare. Leziunile renale controlaterale apar datorită refluxului vezicoureteral și în cazurile de boală avansată apare insuficiența renală. [53]

Aspect clinic. Simptomele sistemice pot fi absente. Pacienții se prezintă pentru disurie, hematurie, nicturie, dureri lombare și în flanc. Poate cauza hipertensiune arterială secundară și insuficiență renală datorită distrucției parenchimatoase directe sau prin obstrucție ureterală și hidronefroză secundară. Tuberculoza renală poate duce la afectare ureterală și vezicală prin însămânțarea directă a bacililor. Afectarea ureterelor determină stenoze și uropatie obstructivă, obstrucție ureterală completă și pionefroză tuberculoasă. Afectarea vezicii urinare duce la cistită cu polakiurie, disurie și, odată cu progresia inflamației pereților vezicali și a accentuării fibrozei, se ajunge la scăderea volumului vezical cu polakiurie importantă și nicturie datorită scăderii volumului vezical. Pacientul poate avea hematurie, proteinurie și leucociturie, mai importante în tuberculoza vezicii urinare.

Leziuni asimptomatice ale corticalei renale pot fi prezente în oricare formă de tuberculoză. Aproape trei sferturi din cazurile de TBP exami-

nate necroptic aveau și leziuni renale. [46]. Un sfert din cazurile de tuberculoză miliară are uroculturi pozitive pentru M. tuberculosis.

Majoritatea pacienților prezintă tuberculoză concomitentă cu altă localizare, frecvent leziuni de tuberculoză veche, inactivă la nivel pulmonar. [46]

În cazuri rare, nefrita interstițială tuberculoasă poate duce la insuficiență renală și este caracterizată prin prezența de granuloame interstițiale cu rinichi de dimensiuni normale. În această situație disfuncția renală se poate ameliora sub corticoterapie. [46]

Diagnostic. Pielograma i.v. este de obicei anormală: se decelează modificări de contur renal, anomalii caliceale, îngustarea joncțiunii pieloureterale cu dilatare bazinetală, rinichi mic nefuncțional, calcificări renale, ale prostatei, stenoze ureterale, necroză papilară, hidronefroză, rinichi nefuncțional. [47]

Cistoscopia evidențiază edem, hiperemie difuză, uneori însoțite de ulcerații neregulate, vegetații, caz în care este recomandată biopsia.

Ecografia poate evidenția hidronefroză, reducerea dimensiunilor renale, calcificări, iar CT: calcificări, retracție parenchimatoasă, reducerea densității renale, modificări caliceale și bazinetale, fibroză ureteropelvină, obstrucții, abcese perirenale.

Prin renografie izotopică se poate evalua funcția renală, decelându-se excreția tardivă. [47]

Pentru diagnostic bacteriologic se recomandă culturi din 3 probe consecutive din urina prelevată dimineața. Sensibilitățile microscopiei, culturii și PCR pentru diagnosticul tuberculozei genitourinare sunt de 30%, 37-79%, respectiv 75-94%. [54]. De asemenea, se poate efectua biopsia renală prin ac fin pentru microscopie și culturi. [47]

Tipurile de intervenții chirurgicale la pacienții cu tuberculoză urogenitală pot fi clasificate în ablative (nefrectomie) sau reconstructive (pieloplastie, reimplantare ureterală, ileocistoplastie, neovezică ortotopică, uretroplastie).

b) Tuberculoza genitală la bărbați

Epidemiologie și patogenie. Cel mai frecvent, organele genitale sunt implicate prin însămânțare distală în cadrul unei tuberculoze renale, dar este posibilă și însămânțarea hematogenă sau de vecinătate de la un focar de tuberculoză genitală.

Aspect clinic. Pacientul se poate prezenta pentru secreție uretrală, disurie, iar în cazul tuberculozei testiculare, prezența unei formațiuni tumorale. [47]. În 80% din cazuri coexistă afectarea renală. Diseminarea de la un focar renal duce la leziuni la nivelul prostatei, al veziculelor seminale, epididimului și testiculelor, în ordinea incidenței. De obicei, la examenul clinic se decelează o formațiune tumorală scrotală care poate fi dureroasă

și poate fi prezent un sinus de drenaj. Tuberculoza genitală în absența celei renale poate surveni prin diseminare limfatică sau hematogenă.

Diagnostic. Diagnosticul poate fi sugerat de prezența de calcificări la nivelul prostatei și epididimului. Diagnosticul este de obicei pus în urma intervenției chirurgicale, iar răspunsul la terapie este excelent. [46]

c) Tuberculoza genitală la femei

Epidemiologie și patogenie. Se estimează că 8-15% din femeile cu TBP au și tuberculoză genitală, de obicei silențioasă, și jumătate din cazurile de tuberculoză urogenitală – afectare genitală. Deși rare, au fost descrise cazuri de transmitere sexuală a tuberculozei de la un partener cu afectare genitală (epididimită). [55]. Rar poate fi cauză de tuberculoză congenitală la nou-născut. [47]

Diseminarea are loc direct de la o tuberculoză peritoneală sau hematogen. În cazul diseminării hematogene, leziunile inițiale sunt la nivelul endosalpinxului, cu extinderea ulterioară la endometru (50%), ovare (30%) și mai rar până la nivel cervical sau vaginal. Leziunile cervicale sunt granulomatoase, ulcerate și pot fi confundate cu un carcinom. [46]

Aspect clinic. La femeile pre-menopauză, principala problemă este reprezentată de infertilitate, care apare la 60-90% din femeile cu tuberculoză genitală. Aceasta se datorează lezării trompelor uterine, cu apariția de aderențe la nivelul lor și al cavității uterine. Pacientele sunt rar simptomatice și se prezintă de obicei pentru dureri pelvine, tulburări ale ciclului menstrual, sângerări vaginale. La femeile post-menopauză principala cauză de adresare la medic este sângerarea vaginală. [55]. Simptomatologia este asemănătoare bolii inflamatorii pelvine neresponsive la tratament. Sarcinile care se dezvoltă în prezența tuberculozei genitale sunt frecvent ectopice. [47]

Diagnostic. Histerosalpingografia este foarte utilă pentru evaluarea prezenței de modificări la nivelul trompelor uterine. Au fost propuse următoarele criterii pentru diagnosticul tuberculozei genitale la femei: calcificări ganglionare sau prezența de calcificări neregulate la nivelul anexelor; obstrucții ale trompelor uterine în regiunea de tranziție dintre istm și ampulă; prezența de multiple îngustări la nivelul trompelor uterine; aderențe endometriale și/sau deformarea/obliterarea cavității uterine în absența unui curetaj sau avort anterior. [56]

Există riscul agravării simptomatologiei după histerosalpingografie. În consecință, unii autori nu recomandă această procedură pacientelor cu tuberculoză activă sau istoric de infecții pelvice. [55]

Laparoscopia are de asemenea un rol important în diagnostic, ducând la constatarea următoarelor modificări: prezența de tuberculi la nivelul peritoneului, formațiuni tumorale tuboovariene, noduli cazeoși, ascită localizată, aderențe pelvine, hidro- și piosalpinx, stricturi ale trompelor. [55]. Sunt înregistrate niveluri crescute ale CA125.

Diagnosticul este pus de obicei în urma culturilor din fragmente de țesut obținute în urma intervenției chirurgicale. [47]. PCR din materialul bioptic prelevat prin tehnici invazive (laparoscopic) are o sensibilitate foarte bună în diagnosticul tuberculozei genitale la femei. [55]

Diagnosticul diferențial se face cu cancerul de endometru, ovarian sau mai rar cervical, abcesul pelvin, sindromul Meigs, ulcerele vaginale sau vulvare, cervicita. [55]

Răspunsul la terapie este excelent și intervențiile chirurgicale sunt necesare doar în prezența abceselor tuboovariene mari. [47]

Tuberculoza digestivă

a) Tuberculoza gastrointestinală

Epidemiologie și patogenie. Este o formă rară de tuberculoză în țările dezvoltate, reprezentând 6% din cazurile de TBEP. În țările în curs de dezvoltare, este mult mai frecventă atât la pacienții cu infecție HIV, cât și la cei non-HIV [47]. Prevalența este în funcție de severitatea TBP concomitente, fiind prezentă la un sfert din pacienții cu afectare pulmonară severă, față de 1% dintre cei cu afectare pulmonară minimă. Dintre pacienții cu tuberculoză gastrointestinală, 20-25% au TBP concomitentă, frecvențe mai mari fiind întâlnite la copii. [57]

Deși tuberculoza gastrointestinală poate avea orice localizare la nivelul tractului digestiv, este mai rară afectarea porțiunii superioare și a regiunii perianale. Infecția se datorează în majoritatea cazurilor ingerării de bacili care provin din spută sau din lapte infectat. Alte mecanisme implicate sunt: diseminarea hematogenă de la o leziune pulmonară primară cu reactivare ulterioară; diseminarea prin contiguitate de la organe din vecinătate și diseminarea limfatică de la nivelul unor leziuni de tuberculoză ganglionară. [58]

Leziunile gastrointestinale pot fi clasificate în 3 categorii: *1)* ulcerative (60%); *2)* hipertrofice (10%) și *3)* pseudotumorale (ulcerohipertrofice), care pun probleme de diagnostic diferențial cu tumorile (30%). [59]. Tipul de manifestare este în funcție de sistemul imunitar al gazdei, astfel formele ulcerative sunt mai frecvente la imunodeprimați, pe când cele hipertrofice apar la persoanele cu un răspuns imun hiperactiv. [57]

Aspect clinic. Cele mai frecvente simptome sunt cele generale (febră, stare de rău, anorexie, transpirații nocturne, scădere ponderală) și durerile abdominale. Distensia abdominală se datorează de obicei prezenței ascitei și este întâlnită în 10-65% din cazuri. [47]

O treime din cazuri are debut acut, cu simularea unor urgențe intraabdominale, în timp ce în celelalte două treimi din cazuri debutul este progresiv, având ca simptom predominant durerea abdominală. În cazurile cu debut acut, jumătate dintre pacienți prezintă durere în fosa iliacă

dreaptă mimând apendicita, iar în restul cazurilor pacienții se prezintă de obicei pentru obstrucție intestinală. [47]

Afectarea esofagului este foarte rară, apare cel mai frecvent în contextul unei tuberculoze ganglionare de vecinătate și poate duce la formarea de stricturi, obstrucții sau fistulizare în trahee, iar în cazuri excepționale la hematemeză fatală prin fistulă aortoesofagiană. Clinic se manifestă prin disfagie, tuse la deglutiție și hematemeză, iar diagnosticul diferențial trebuie făcut cu cancerul esofagian. [46]

Stomacul și duodenul sunt rar afectate datorită pH-ului acid, sărăciei în țesut limfoid și a trecerii rapide a mycobacteriilor. [57]. Afectarea gastrică poate fi ulcerativă sau cu leziuni hiperplastice și poate duce la stenoză pilorică. Afectarea duodenală izolată se poate manifesta ca ulcer sau obstrucție. Ulcerele gastrice și duodenale nu pot fi diferențiate macroscopic de ulcerele peptice. Clinic se manifestă prin simptome nespecifice, dispepsie, dureri abdominale. [46]

Afectarea jejunului poate duce la malabsorbție și la formarea de stricturi și ulcerații. Deși este a treia localizare ca frecvență a tuberculozei la nivelul tubului digestiv, există puține raportări de cazuri, probabil datorită dificultăților de diagnostic. [57]

Tuberculoza ileonului este cea mai frecventă formă de tuberculoză gastrointestinală. Acest fapt se datorează densității crescute de țesut limfoid la acest nivel, stazei relativ îndelungate a materiilor fecale, pH-ului neutru și mecanismelor de transport care permit absorbția mycobacteriilor înghițite. Pacientul prezintă de obicei dureri abdominale și formațiune tumorală la nivelul fosei iliace drepte. În funcție de cât de avansată este boala, intestinul poate avea aspect normal sau pot fi prezente leziuni polipoide sau nodulare, ulcerații, leziuni hipertrofice sau ulcerohipertrofice, leziuni fibrotice care duc la formarea de stricturi și obstrucție intestinală. [57]

Leziunile de la nivelul intestinului subțire pot duce la perforație, obstrucție, fistule enteroenterice sau enterocutanate, hemoragii masive sau malabsorbție severă, leziunile fiind frecvent multiple.

Cecul și colonul ascendent sunt cele mai frecvent afectate regiuni ale colonului. Pacientul se prezintă de obicei pentru dureri abdominale, prezența unei formațiuni tumorale abdominale, constipație sau diaree. Cele mai periculoase complicații sunt obstrucția, formarea de fistule, perforația și, mai rar, hemoragia importantă. [57]

Tuberculoza apendiculară este rară și are tablou clinic de apendicită acută.

Cel mai frecvent simptom întâlnit în tuberculoza rectală este hematochezia, urmată de simptome generale și constipație. Tușeul rectal poate evidenția prezența de stricturi.

Tuberculoza anală este rară și poate duce la apariția de fistule, care de obicei sunt multiple. Simptomele constituționale sunt rar prezente. [58]

Tuberculoza pancreatică se poate manifesta ca un abces sau formațiune tumorală cu implicarea ganglionilor locali, asemănătoare unui carcinom. Căile biliare pot fi comprimate de adenopatii, dar au fost descrise și cazuri de colangită ascendentă tuberculoasă. [46]

Diagnostic. Analizele de laborator arată modificări nespecifice – anemie, hipoalbuminemie, sindrom biologic inflamator. [47]

IDR la PPD este pozitivă în majoritatea cazurilor, dar poate fi negativă la pacienții cu infecție HIV, malnutriți, cu alte tipuri de imunodepresie sau cu boală avansată. [47]

Radiografia abdominală pe gol poate releva semne de obstrucție (anse destinse, niveluri hidroaerice), ascită, pneumoperitoneu. De asemenea, se pot evidenția ganglioni calcificați, granuloame calcificate, hepatomegalie. [58]

Tranzitul baritat cu examinarea intestinului subțire poate decela modificări ale mucoasei, stricturi, fistule, accelerarea pasajului intestinal cu hipersegmentarea coloanei de bariu. Clisma baritată poate evidenția următoarele modificări: spasm și edem al valvei ileocecale; îngroșarea pliurilor mucoasei cu neregularități de contur la nivelul ileonului terminal; cec de aspect conic, de dimensiuni scăzute și deplasat din fosa iliacă dreaptă prin fibroza mezocolonului; dispariția unghiului ileocecal normal cu dilatarea ileonului terminal și cec retractat; lipsa substanței de contrast la nivelul cecului și ileonului inflamat cu prezența bariului în restul intestinului învecinat (semnul Stierlin).

Radiografia pulmonară poate fi utilă prin evidențierea de TBP activă sau sechelară. [58]

Endoscopia digestivă superioară poate decela leziuni la nivelul esofagului, stomacului și duodenului și permite prelevarea de biopsii. Colonoscopia este extrem de utilă pentru diagnostic, putând evidenția prezența de noduli, ulcerații, stenoze, pliuri de mucoasă edematiate pseudopolipoide, deformarea valvei ileocecale. [58]

Ecografia abdominală poate arăta prezența de ascită în întreaga cavitate peritoneală sau localizată, adenopatii retroperitoneale care pot avea centru hipoecogen (cazeum) sau hiperecogen (calcificare), îngroșarea pereților anselor intestinale. Se poate practica puncție ecoghidată a unui ganglion retroperitoneal sau mezenteric. [47]

CT și RMN decelează adenopatiile intraabdominale, prezența lichidului de ascită, modificările de la nivelul pereților intestinali, îngroșarea mezenterului. Sunt înalt sugestive pentru tuberculoza digestivă imaginile hipodense neregulate de la nivelul omentului sau ganglionilor (necroză cazeoasă), precum și calcificările ganglionare. Aceste imagini sunt mai bine vizualizate prin administrarea de substanță de contrast. [47]

Diagnosticul definitiv este stabilit prin cultura pozitivă din lichidul de ascită sau din țesutul provenit din biopsie sau prin prezența unor modificări histologice sugestive.

Laparotomia este diagnostică în majoritatea cazurilor, iar biopsia laparoscopică are o rată scăzută de complicații și stabilește frecvent diagnosticul. Culturile din fragmentele de țesut obținute prin colonoscopie sunt pozitive în 40% din cazuri, iar combinația cultură și aspect histologic caracteristic stabilește diagnosticul în 60% din cazuri. În 85-90% din biopsiile laparoscopice pot fi evidențiate granuloame cu necroză de cazeificare. [58]

Diagnosticul diferențial se face cu apendicita acută, abcesul apendicular, neoplasme, boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică, sarcoidoza, alte infecții (cytomegalovirus, HIV, infecții fungice), ulcere peptice.

Răspunsul la terapie este excelent, după stabilirea diagnosticului în condițiile în care se poate temporiza intervenția chirurgicală; se preferă această strategie până la evaluarea rezultatelor terapiei medicamentoase. [46]

b) Tuberculoza hepatică

Epidemiologie și patogenie. Afectarea hepatică este de obicei în contextul tuberculozei diseminate și se manifestă prin hepatomegalie și insuficiență hepatică. În tuberculoza miliară, diseminarea are loc hematogen, astfel se evidențiază leziuni granulomatoase în vecinătatea arterei hepatice. În formele localizate, însămânțarea ficatului se pare că are loc prin vena portă. [60]. Este o cauză frecventă de hepatită granulomatoasă.

Aspect clinic. Cele mai frecvente simptome sunt cele constituționale și durerea în hipocondrul drept. Uneori poate determina apariția la nivel hepatic a unor formațiuni nodulare, necesitând diferențierea de hepatocarcinom și ciroză. De asemenea, poate avea aspect de abces hepatic unic sau multiplu. Pot fi prezente semne de hipertensiune portală.

Diagnostic. Transaminazele sunt crescute în două treimi din cazuri, anemia și prezența sindromului inflamator biologic sunt frecvente. Ecografia abdominală este nespecifică. CT decelează leziuni nodulare unice sau multiple hipodense, micronoduli de miliară și calcificări. Biopsia hepatică evidențiază prezența de granuloame și permite identificarea BAAR pe frotiu sau în culturi. PCR in situ poate fi util de asemenea pentru diagnostic. [47,60]

c) Tuberculoza pancreasului

Poate să apară în cadrul tuberculozei diseminate sau ca masă tumorală pancreatică. [47]. Tabloul clinic poate fi de pancreatită acută sau cronică. Cele mai frecvente simptome întâlnite sunt durerile abdominale, anorexia, scăderea ponderală, astenia, febra și icterul. Ecografia abdominală arată mărirea în dimensiuni a capului pancreasului. CT abdominală poate evidenția formațiuni hipodense tumorale pancreatice și noduli peripancreatici. Diagnosticul este pus prin evidențierea de granuloame sau prin evidențierea *M. tuberculosis* pe frotiu, culturi sau prin PCR in situ. [60]

Tuberculoza peritoneală

Epidemiologie și patogenie. Este o formă de TBEP care afectează preponderent femeile în vârstă de 30-45 de ani. [42]

Apare ca urmare a diseminării de la un focar de vecinătate (ganglion intraabdominal, tuberculoză intestinală sau salpingiană) sau în cadrul tuberculozei miliare. Se poate asocia cu TBP concomitentă. Cel mai frecvent este însoțită de un revărsat pleural, dar pot fi identificate și focare de tuberculoză concomitentă cu alte localizări. [46]. Factori de risc pentru tuberculoza peritoneală sunt: infecția HIV, ciroza, diabetul, neoplasmele, dializa peritoneală. [60]

Aspect clinic. Tuberculoza peritoneală poate fi:

1. cu ascită;
2. închistată cu destinderea localizată a abdomenului;
3. fibrotică, cu prezența de formațiuni tumorale abdominale constituite din îngroșarea omentumului și mezenterului care conțin și anse intestinale. [58]

Ascita poate să fie sau nu însoțită de semne de peritonită. Simptomele constituționale, durerile abdominale și distensia abdominală (prin prezența lichidului de ascită) sunt frecvent întâlnite. Debutul este de obicei insidios, deși sunt cazuri cu debut acut și tablou asemănător peritonitelor bacteriene. [46]

Diagnostic. Lichidul de ascită are aspect de exsudat, cu celularitate între 500-2 000 elemente/mm^3 cu predominanța mononuclearelor, deși în unele cazuri, la debutul bolii, pot predomina neutrofilele. Gradientul albumină serică ascită este <1,1 g/dl. [46]

Ecografia abdominală decelează prezența lichidului de ascită, flocularea acestuia, prezența adenopatiilor și îngroșarea peritoneului. Examinarea CT este de asemenea utilă, cu o mai bună detecție a adenopatiilor intraabdominale, care sunt prezente la două treimi dintre pacienți. [61]

Peritoneul are multiple leziuni alb-gălbui, este îngroșat, hiperemic cu pierderea luciului normal. [58]. Laparoscopic, pot fi identificate următoarele aspecte:

a) peritoneu îngroșat cu tuberculi distribuiți difuz, la nivel parietal peritoneul este îngroșat, fără luciu;

b) peritoneu îngroșat fără tuberculi;

c) peritonită fibroadezivă cu îngroșarea importantă a peritoneului și multiple traiecte fibroase. [58]. Rar, se pot constitui aderențe extensive care pot oblitera spațiul peritoneal (peritonită plastică), ceea ce contraindică laparoscopia.

Examinarea microscopică a frotiului colorat Ziehl-Neelsen este rar pozitivă (<5%), culturile sunt pozitive în 25% din cazuri. PCR este înalt specific, dar cu sensibilitate scăzută.

În absența unor focare de tuberculoză concomitente, este necesară biopsia peritoneală. Dacă fragmentul bioptic este prelevat cu un ac gros de puncție, sensibilitatea este de 64% și poate ajunge la 85% dacă biopsia este făcută prin peritoneoscopie. În ambele cazuri există riscul de hemoragie uneori fatală post-procedură. [46]

Activitatea ADA din lichidul de ascită are sensibilitate și specificitate bune. [62]. ADA poate fi scăzută la pacienții cu infecție HIV. De asemenea, s-a evidențiat prezența unor niveluri crescute de interferon γ la nivelul lichidului de ascită, care ar putea avea un rol diagnostic, deși în momentul de față nu este recomandat pentru practica clinică curentă. [60]

Diagnosticul diferențial se face cu carcinomatoza peritoneală, limfoame, peritonita cu piogeni.

Pericardita tuberculoasă

Epidemiologie și patogenie. Este o formă rară de tuberculoză în statele dezvoltate, reprezentând 4-7% din totalul pericarditelor și 1% din cazurile de tuberculoză. [63]. În țările în curs de dezvoltare, este o cauză frecventă de insuficiență cardiacă congestivă [47] și reprezintă principala cauză de pericardită în Africa. [63]. Incidența pericarditei tuberculoase este în creștere în Africa sub-sahariană, în paralel cu creșterea prevalenței infecției HIV. [63]. În România, se înregistrează anual aproximativ 50 de cazuri de pericardită tuberculoasă. [64]

M. tuberculosis ajunge la nivel pericardic de obicei prin diseminare limfatică retrogradă de la ganglionii mediastinali sau hilari, dar uneori diseminarea poate fi prin contiguitate de la nivel pulmonar sau spinal sau hematogen în cursul tuberculozei miliare. [46]. Pericardita acută este determinată de răspunsul imun la proteinele M. tuberculosis, pe când cea cronică sau constrictivă se produce prin formarea de granuloame care se fibrozează și apoi se calcifică. [47]. Antigenele proteice induc răspunsuri de hipersensibilitate, stimulând limfocitele să elibereze limfokine care duc la activarea macrofagelor și induc formarea de granuloame. [63]. Există patru stadii patogenice ale pericarditei tuberculoase:

a. exsudat fibrinos cu predominanța polimorfonuclearelor și formarea inițială de granuloame, mycobacteriile sunt relativ abundente;

b. revărsat serosanguinolent cu predominanță limfocitară și exsudat cu monocite și celule spumoase;

c. absorbția revărsatului cu formarea de granuloame cazeoase, îngroșarea și fibroza pericardului;

d. etapa constrictivă și calcificarea pericardului. [63]

Deși pericardita este de departe cea mai frecventă formă de tuberculoză cardiacă, leziuni miocardice și endocardice au fost constatate în timpul necropsiilor. Afectează de obicei persoanele între 30 și 50 de ani. [47]

Există trei forme clinice de pericardită tuberculoasă:

1. pericardita efuzivă (80%);

2. pericardita constrictivă (5%);
3. o combinație de pericardită efuzivă și constrictivă (15%). [65]

Aspect clinic. Debutul în pericardita efuzivă este în general insidios, pacienții prezentând simptome nespecifice (febră, transpirații nocturne, astenie, scădere ponderală). Durerile toracice, tusea, dispneea și semnele de congestie pulmonară sunt de asemenea frecvente. Tabloul clinic este asemănător cu al insuficienței cardiace de alte cauze.

În pericardita constrictivă manifestările sunt inițial de disfuncție cardiacă dreaptă, ducând la apariția semnelor de congestie venoasă (edeme, distensie abdominală, disconfort abdominal, hepatomegalie), ciroză cardiacă (ascită), enteropatie cu pierdere de proteine. Ulterior apar afectarea cordului stâng cu congestie pulmonară și apoi insuficiența de pompă a ventriculului stâng, cu deficit de perfuzie a organelor. [63]. În pericardita constrictivă semnul Kussmaul este frecvent prezent (creșterea presiunii venoase în inspir). [47]

Diagnostic. Pe ECG se decelează modificări difuze ale undelor T, supradenivelare a segmentului ST, devierea segmentului PR, hipovoltaj. [47]

Radiografia toracică arată în 80% din cazuri umbra cordului mărită. Alte modificări radiologice sunt prezența de calcificări pericardice, leziuni de tuberculoză pulmonară (până la 30% din cazuri) sau revărsat pleural. Ecografia cardiacă arată îngroșarea pericardului și prezența de lichid pericardic neomogen. CT și RMN decelează prezența lichidului și îngroșarea pericardului; de asemenea, poate evidenția prezența de adenopatii mediastinale. [47]

IDR la PPD este pozitivă în 80-100% din cazuri.

Pericardiocenteza are rol atât diagnostic, cât și pentru ameliorarea simptomelor. Lichidul are aspect de exsudat, cu proteine crescute și predominanță limfocitară, deși în stadiile precoce polimorfonuclearele pot fi predominante. Abordarea diagnostică este diferită în funcție de rata de endemicitate a tuberculozei. În general, în țările cu endemicitate scăzută, unde majoritatea pericarditelor sunt idiopatice (presupus virale) și autolimitante, unii experți preferă temporizarea pericardiocentezei. Dacă revărsatul nu regresează spontan se practică puncția pericardică, cu prelevarea de lichid pericardic și țesut pentru biopsie. Prezența de lichid pericardic hemoragic este sugestivă pentru neoplazie sau tuberculoză. [46,47]

Există mai multe dificultăți în stabilirea diagnosticului de pericardită tuberculoasă. Examinarea frotiurilor din lichid pericardic pentru prezența BAAR este puțin sensibilă, culturile durează câteva săptămâni și nu sunt foarte sensibile, iar biopsia pericardică este dificil de efectuat tehnic, invazivă și nu stabilește întotdeauna diagnosticul. [66]. Tuberculoza concomitentă cu altă localizare este relativ frecvent întâlnită. Examinarea microscopică are o sensibilitate de aproximativ 40%, cultura de 60%, iar biopsia pericardică de 70%. [47]. PCR din lichidul pericardic este

puțin sensibil (52%) [62]; sensibilitatea este mai înaltă în cazul probelor de țesut față de lichid pericardic. [63]. Examenul de spută este important, întrucât la aproape jumătate dintre pacienți poate fi detectat M. tuberculosis (frotiu sau culturi). [63]. Alte investigații care ar putea fi utile în diagnosticul tuberculozei pericardice sunt: determinarea nivelului din lichidul pericardic de ADA, interferon γ și lizozim. [63]

Au fost stabilite criterii de diagnostic pentru pericardita tuberculoasă. Astfel, se consideră pericardită tuberculoasă sigură dacă:

1) M. tuberculosis este identificat pe frotiu sau culturi din lichid pericardic și/sau

2) M. tuberculosis sau granuloame cazeoase sunt identificate prin examen histologic al țesutului pericardic.

Tuberculoza pericardică probabilă este considerată dacă:

1. pacientul cu pericardită are tuberculoză cu altă localizare concomitentă și/sau
2. exsudat pericardic limfocitar cu activitate ADA crescută; și/sau
3. răspuns bun la terapia antituberculoasă [67].

Tuberculoza cutanată

Este o formă rară, reprezentând 1-2% din totalul cazurilor de tuberculoză. [68]. Poate fi clasificată [Tabelul II] în funcție de calea de inoculare astfel: *1)* inoculare directă; *2)* prin contiguitate; *3)* diseminare hematogenă. De asemenea, se ia în considerare încărcătura mycobacteriană, existând forme multibacilare și paucibacilare. În formele multibacilare microscopia și culturile din materialul bioptic sunt frecvent pozitive.

TABELUL II Clasificarea tuberculozei cutanate. Modificat după Bravo et al [68]

Forme multibacilare	
Inoculare directă	Tuberculoza primară de inoculare (șancru)
Contiguitate	Scrofuloderma
	Tuberculoza periorificială
Diseminare hematogenă	Tuberculoza miliară
	Goma tuberculoasă (abces rece)
Forme paucibacilare	
Inoculare directă (reexpunere)	Tuberculoza verucoasă
	Lupusul vulgar (ocazional)
Diseminare hematogenă	Lupusul vulgar

1. Tuberculoza primară de inoculare (șancrul). Este întâlnită la personalul medical și de laborator și apare prin inoculare de material contaminat sau la copiii (de obicei fără vaccinare anterioară BCG) care au un mem-

bru al familiei cu TBP activă. Leziunile sunt localizate la nivelul feței, mâinilor și picioarelor și sunt reprezentate de papule sau noduli care ulcerează în 2-3 săptămâni. Apariția leziunilor poate fi urmată de adenopatie nedureroasă, constituind un complex primar similar celui descris în TBP. Biopsia relevă infiltrat granulomatos cu prezența de necroză și numeroși BAAR. Leziunile se pot rezolva spontan sau pot progresa către leziuni similare celor din lupusul vulgar. Diagnosticul diferențial se face cu sporotricoza, bartoneloza, tularemia. IDR la PPD este inițial negativă și se poate pozitiva ulterior. [68]

2. *Scrofuloderma.* Este cea mai frecventă formă de tuberculoză cutanată. Apare prin diseminare contiguă de la structurile subiacente (tuberculoză ganglionară, osoasă, urogenitală). Afectează de obicei copiii, tinerii și vârstnicii. Se formează o leziune ulcerativă înconjurată de cheloid. Cel mai frecvent implicate sunt regiunile cervicală, axilară, toracică sau inghinală. Histologic se constată leziuni granulomatoase înconjurate de necroză. BAAR sunt ușor de identificat din materialul bioptic sau lichidul de secreție. IDR la PPD este intens pozitivă. Diagnosticul diferențial se face cu actinomicoza, granuloma inghinale, limfogranulomatoza veneriană, hidrosadenita. [68]

3. *Tuberculoza periorificială.* Apare prin diseminarea prin contiguitate de la nivelul structurilor profunde. Este secundară tuberculozei active de la nivelul căilor respiratorii superioare sau pulmonare, tuberculozei gastrointestinale sau genitourinare. Leziunea constă într-o ulcerație dureroasă cu baza pseudomembranoasă acoperită de fibrină, localizată la nivelul mucoasei bucale, perianal, vulvar sau penian. Diagnosticul diferențial se face cu cancerul, amibiaza cutanată, leishmanioza mucocutanată, paracoccidiomicoza. [68]

4. *Tuberculoza miliară* cu afectare cutanată. Leziunile sunt localizate frecvent la nivelul trunchiului, sub formă de macule sau papule de dimensiuni mici, eritematoase care devin necrotice. Apare în cadrul tuberculozei diseminate. [68]

5. *Gomele tuberculoase.* Sunt abcese reci care apar în absența afectării structurilor subiacente prin diseminare hematogenă.

6. *Tuberculoza verucoasă.* Este o leziune solitară sub formă de placă verucoasă, nedureroasă, de obicei la nivelul extremităților (mâini, picioare), care apare în contextul reexpunerii la mycobacterii la indivizi cu expunere anterioară. IDR la PPD este intens pozitivă. Histologic, aspectul este de hiperplazie pseudocarcinomatoasă, cu granuloame noncazeificate imprecis delimitate. Vizualizarea BAAR sau culturile pozitive sunt excepționale. Proba terapeutică la antituberculoase poate fi utilă pentru diagnostic. Diagnosticul diferențial se face cu leishmanioza, cromoblastomicoza, sporotricoza, infecțiile cu mycobacterii nontuberculoase, lichen plan hipertrofic, psoriazis, carcinom scuamos. [68]

7. Lupusul vulgar. Este o formă de tuberculoză cutanată care afectează preponderent sexul feminin. Leziunile, localizate de obicei la nivelul feței, apar prin diseminare hematogenă, iar cele de la nivelul membrelor au ca mecanism reinocularea. Aspectul leziunii este caracteristic: placă roșu-maronie cu extindere lentă, cu margini reliefate verucoase și atrofie centrală. Leziunile de la nivelul feței duc la apariția de cicatrice care pot fi mutilante. Histologic, se decelează granuloame necazeificate cu BAAR foarte rari sau absenți. Culturile sunt frecvent negative. [68]

8. Tuberculidele. Cuprind următoarele tipuri de leziuni: tuberculidele papulonecrotice, eritemul indurat (Bazin) și lichenul scrofulosorum. Clasic se considera că apăreau prin mecanism imun la prezența antigenelor mycobacteriene, recent însă M. tuberculosis a fost detectat prin tehnici moleculare la nivelul leziunilor. Tuberculidele papulonecrotice reprezintă leziuni prin diseminare hematogenă, paucibacilare, care apar în cadrul tuberculozei diseminate. Leziunile sunt papule multiple, simetrice, de dimensiuni mici, cu centru ombilicat, necrotic. Apar la nivelul suprafețelor extensoare ale extremităților, dar și pe trunchi. Sunt de obicei prezente la copii și tineri cu tuberculoză concomitentă cu altă localizare. Eritema induratum este cea mai frecventă formă de tuberculidă și constituie o paniculită tuberculoasă. Caracteristică este prezența de noduli ulcerați la nivelul feței posterioare a membrelor inferioare la persoane de sex feminin cu TBP activă concomitentă. IDR la PPD este intens pozitivă. Lichenul scrofulosorum este constituit din leziuni papuloase lichenoide frecvent grupate la nivelul trunchiului, la copii. Este de obicei asociat tuberculozei cu altă localizare. IDR la PPD este intens pozitivă și majoritatea pacienților au istoric de imunizare BCG. [68]

Tuberculoza miliară

Epidemiologie și patogenie. Reprezintă 1-2% din totalul cazurilor de tuberculoză și 8% din cazurile de TBEP la imunocompetenți. [69]. Este determinată de diseminarea hematogenă a M. tuberculosis. Poate să apară în timpul diseminării primare sau ulterior, în timpul reactivării infecției. Copiii mici, nevaccinați, vârstnicii și imunodeprimații au o susceptibilitate crescută. În țările cu prevalență crescută, majoritatea cazurilor apare imediat după infecția primară, iar, în țările cu prevalență scăzută, cele mai multe cazuri sunt înregistrate la vârstnici și au ca mecanism reactivarea unei tuberculoze latente. O treime din cazuri este însoțită de meningită. [47]. Tuberculoza miliară este întâlnită la 10% din pacienții cu infecție HIV și TBP și la aproape 40% din cei cu TBEP. [50]

Tuberculoza miliară poate fi clasificată în 3 forme:

1. tuberculoză miliară acută (reacție tisulară rapidă, histologie caracteristică);

2. tuberculoza miliară criptică (debut insidios, simptomatologie ștearsă, modificări histologice atenuate);

3. tuberculoza nonreactivă (număr foarte mare de mycobacterii, răspuns tisular organizat slab, cu absența granuloamelor, tablou clinic de sepsis). [47]

Tuberculoza miliară care apare în cadrul infecției primare are de obicei debut acut și progresează rapid. Reactivarea unei tuberculoze latente poate duce atât la miliară acută, cât și criptică. Rar, tuberculoza congenitală (care apare prin diseminare hematogenă de la nivel placentar sau prin aspirare de lichid amniotic) se manifestă sub formă de miliară acută. [70]

Există un număr de factori predispozanți pentru miliară, cum ar fi: infecția HIV, malnutriția, consumul de alcool, diabetul, boala renală cronică, transplantul de organe, bolile de colagen, sarcina, neoplaziile, silicoza, corticoterapia și alte terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare. [71]

Se consideră că incapacitatea limfocitelor T efectoare de a stăpâni infecția cu M. tuberculosis este implicată în apariția tuberculozei diseminate.

Microscopic, leziunile miliare sunt alcătuite din celule gigante Langhans, celule epitelioide și limfocite și conțin BAAR, uneori având necroză de cazeificare centrală. La vârstnici și imunodeprimați leziunile sunt nonreactive cu necroză, absența infiltratului inflamator specific și număr mare de BAAR. [47]

Aspect clinic. Tuberculoza miliară *acută:* clasic, înainte de introducerea terapiei antituberculoase, această formă apărea fie imediat după infecția primară la copii și tineri, fie reprezenta un eveniment terminal la pacienții cu forme localizate de tuberculoză. [46]. Pacientul se prezintă pentru simptome generale, cefalee (dacă are și afectare meningeală), tuse, dispnee. La un număr mic de pacienți pot fi prezente hepatosplenomegalie și adenopatii. Afectarea seroaselor duce la pleurezie, ascită, pericardită. Examinarea fundului de ochi decelează prezența de tuberculi coroidieni, mai frecvent la copii. Prezența acestora este patognomonică pentru tuberculoza miliară. Pacienții pot avea leziuni cutanate (papule, macule, leziuni purpurice – vasculitice). IDR la PPD este de obicei pozitivă. [47]. Radiografia toracică sau CT decelează leziuni de 2-3 mm, diseminate uniform la nivelul parenchimului pulmonar în peste 85% din cazuri, revărsat pleural în cantitate mică, mai rar desen reticulonodular. [50]

Tuberculoza miliară *criptică* este mai frecventă în țările cu prevalență scăzută a tuberculozei, de obicei la persoane de peste 60 de ani dar și la tinerii imigranți. Simptomele au un debut insidios, cu scădere ponderală, letargie, febră intermitentă. Meningita, tuberculii coroidieni sau desenul pulmonar tipic pentru miliară sunt rare. Semnele clinice sunt de obicei absente. Relativ frecvent diagnosticul este stabilit post-mortem. Modificările radiologice sunt rar prezente. IDR la PPD este de obicei negativă. [47]

Tuberculoza *nonreactivă* este o formă rară de tuberculoză diseminată la care aspectul histologic este de focare de necroză nespecifică, cu neutrofile degradate și număr foarte mare de mycobacterii. Nu se observă granuloame sau celule epitelioide. Aspectul macroscopic este de abcese hepatice și splenice, la nivelul măduvei osoase, plămânilor, rinichilor. Tabloul clinic este de sepsis. [46]

Diagnostic. Biologic pot fi prezente anemie normocromă, leucocitoză sau leucopenie, sindrom biologic inflamator, hiponatremie prin secreție inadecvată de hormon antidiuretic, citoliză hepatică, creșteri ale fosfatazei alcaline, disfuncție a capacității de difuzie pulmonare, hipoxemie. În unele forme de tuberculoză diseminată (în special în forma de miliară nonreactivă) poate fi prezentă o serie de modificări hematologice severe, cum ar fi: leucopenie sau, dimpotrivă, reacții leucemoide, trombocitopenie, anemie sau policitemie, mielofibroză. La pacienții cu pancitopenie, febră, scădere ponderală, diagnosticul de tuberculoză diseminată ar trebui luat în considerare. [46,50]

Pentru diagnostic sunt utile examenul de spută, lavajul bronhoalveolar, lavajul gastric, puncția lombară, hemoculturile sau biopsii hepatice sau de măduvă osoasă. În cazul suspiciunii de tuberculoză miliară poate fi efectuată biopsie transbronșică pentru obținerea de fragmente de țesut pulmonar. Prezența granuloamelor cu necroză de cazeificare este importantă pentru diagnostic. [46,50]

Tuberculoza miliară poate avea drept complicație sindromul de detresă respiratorie acută a adultului, ce apare fie în contextul disfuncției multiple de organ sau ca manifestare a sindromului de reconstrucție imună. [71]

Diagnosticul diferențial al leziunilor pulmonare miliare se face cu: infecții fungice (histoplasmoză, blastomicoză, coccidiomicoză), infecții cu Mycoplasma pneumoniae, Nocardia, cu sarcoidoză, cancere și limfangită carcinomatoasă și pneumonită de hipersensibilitate. [71]

Stabilirea rapidă a diagnosticului și inițierea terapiei sunt cruciale întrucât mortalitatea este înaltă, de 15-20% la copii și 25-30% la adulți și crește cu întârzierea instituirii terapiei. [46,71]

Datele asupra eficienței corticosteroizilor în tratamentul tuberculozei diseminate sunt limitate. Indicațiile corticoterapiei sunt: meningita tuberculoasă, insuficiența corticosuprarenaliană, pericardita cu revărsat mare, sindromul de reconstrucție imună, sindromul de detresă respiratorie acută a adultului, nefrita cu complexe imune. [71]

Tuberculoza sistemului nervos central

Tuberculoza SNC apare la aproximativ 1% din toți pacienții cu tuberculoză activă, ca urmare a diseminării hematogene a M. tuberculosis dintr-un focar primar respirator. La nivelul creierului sau măduvei se formează focare („Rich focus"), subependimare sau sub pia mater, care fie

se rup în spațiul subarahnoidian și dau naștere meningitei tuberculoase, fie sunt la originea unor tuberculoame. Tuberculoamele apar cel mai frecvent asociate cu meningita tuberculoasă, dar ocazional pot să apară fie intracranian, fie la nivel medular, neasociate cu meningita.

Tuberculoza SNC este clasificată în tuberculoză intracraniană și tuberculoză spinală.

a) Tuberculoza intracraniană

Cuprinde meningita tuberculoasă și leziuni înlocuitoare de spațiu (tuberculoame și abcese tuberculoase).

Meningita tuberculoasă este descrisă la capitolul „Meningite infecțioase."

Întrucât stabilirea rapidă a diagnosticului de meningită tuberculoasă este dificilă, dar extrem de importantă pentru prognostic, a fost creată o serie de scoruri de diagnostic bazate pe date clinice și de laborator.

Aceste scoruri trebuie să aibă sensibilitate înaltă, deoarece meningita tuberculoasă este letală în absența diagnosticului, dar și specificitate mare, deoarece durata lungă de tratament se asociază cu toxicitate potențială.

Unele scoruri diferențiază meningita tuberculoasă de cea bacteriană. Următoarele caracteristici sunt asociate cu meningita tuberculoasă: durata mai îndelungată a simptomatologiei, absența leucocitozei, un număr de celule în LCR de <1 000/mm^3, predominanța limfocitară, proteinorahia >100 mg/dl. [72,73]

Scorul index propus include cinci variabile dihotomizate [Tabelul III] și are un cut-off 4, așa încât orice valoare a sumei acestora mai mică sau egală cu 4 este orientativă pentru meningita tuberculoasă versus cea bacteriană.

TABELUL III Scorul propus pentru diferențierea meningitei tuberculoase de cea bacteriană [72]

Variabilă	Scor
Vârsta	
≥36	2
<36	0
Numărul de leucocite în sânge (10^3/ml)	
≥15 000	4
<15 000	0
Durata simptomelor înaintea internării	
≥6 zile	-5
<6 zile	0
Numărul de leucocite în LCR (10^3/ml)	
≥900	3
<900	0
Procentul de neutrofile în LCR	
≥75	4
<75	0

Hristea et al au publicat un scor care diferențiază meningita tuberculoasă de cea virală, aspect important deoarece ambele sunt cu LCR clar, limfocitar. Variabilele care au fost folosite (pe baza analizei multivariate a datelor provenind de la 101 pacienți cu meningită tuberculoasă sigură sau probabilă versus 433 de pacienți cu meningită virală) au fost: durata simptomelor înaintea internării ≥5 zile, stadiu neurologic II sau III, raport LCR/sânge al glucozei <0,5 și nivelul proteinelor >100 mg/dl. [Tabelul IV]. Un scor peste 6 puncte a avut sensibilitate de 92% și specificitate de 94%. Avantajul acestui scor este că utilizează date care sunt disponibile relativ rapid după internare, inclusiv în zone cu resurse limitate. [74]. La pacienții cu scor sub 6, dar la care există suspiciunea că meningita ar putea fi tuberculoasă, autorii recomandă supravegherea atentă a pacientului, repetarea puncției și efectuarea imagisticii cerebrale, pentru argumente suplimentare și/sau în dinamică.

TABELUL IV Scor de diferențiere a meningitei tuberculoase de cea virală [74]

Variabila asociată cu meningita tuberculoasă în analiza multivariată	OR (95% CI)	Valoarea *p*	Scor
Durata simptomelor înaintea internării ≥5 zile	37,1 (12,2-112,5)	<0,001	3
Stadiul neurologic II sau III	14,5 (5,81-6,6)	<0,001	2
Glucoza LCR/sânge <0,5	30,3 (11,7-78,4)	<0,001	3
Proteinorahia >100 mg/dl	5,3 (2,0-13,8)	0,001	1

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Marais și colab. au publicat în 2010 o definiție de consens propusă pentru uniformizarea studiilor clinice în domeniu. [75]. Criteriile clinice sunt reprezentate de una sau mai multe din următoarele: cefalee, iritabilitate, vărsături, febră, redoare de ceafă, convulsii, semne neurologice de focar, alterarea stării de conștiență sau letargie. [Tabelul V]

Meningita tuberculoasă *sigură (criteriul A sau B):*

A. Criterii clinice plus evidențierea M. tuberculosis la examen direct, cultură sau tehnici moleculare.

B. Evidențierea M. tuberculosis la examen histopatologic din prelevate compatibile cu tuberculoza SNC cu simptome sugestive, modificări LCR sau meningită la autopsie.

Meningita tuberculoasă *probabilă:* criterii clinice plus 10 sau mai multe puncte când nu este disponibil examenul imagistic cerebral sau 12 puncte dacă există și rezultatele de imagistică cerebrală, plus excluderea unor diagnostice alternative. Cel puțin 2 puncte trebuie să provină fie din examenul PCR, fie din imagistica cerebrală.

Meningita tuberculoasă *posibilă:* criterii clinice plus 6-9 puncte când nu este disponibil examenul imagistic cerebral sau 6-11 puncte dacă există

și rezultatele de imagistică cerebrală, plus excluderea unor diagnostice alternative. Diagnosticul nu poate fi stabilit fără puncție lombară sau imagistică cerebrală.

Meningita *nontuberculoasă:* diagnostic alternativ cert, fără unul din criteriile de meningită tuberculoasă sigură sau alte semne de meningită cu etiologie dublă.

TABELUL V Criteriile pentru clasificarea meningitei tuberculoase conform unei definiții de consens [75]

Criterii:	**Scor**
Criterii clinice (maximum de puncte din această categorie = 6)	
Durata simptomelor mai mult de 5 zile	4
Simptome sistemice sugestive de tuberculoză (una sau mai multe din următoarele): scădere ponderală, transpirații nocturne, tuse persistentă >2 săptămâni	2
Anamneză de contact recent (în anul anterior), apropiat cu individ cu tuberculoză pulmonară, hiperergie tuberculinică sau test de secreție de interferon γ de către limfocitele T stimulate pozitiv (la copil <10 ani)	2
Semne neurologice de focalizare (excluzând paraliziile de nervi cranieni)	1
Paralizii de nervi cranieni	1
Alterarea stării de conștiență	1
Criterii LCR (maximum de puncte din această categorie = 4)	
Aspect LCR	1
Celule 10-500/μl	1
Predominanță limfocitară (>50%)	1
Concentrația proteinelor >1 g/l	1
Raport glucoză LCR/sânge <50%	1
Imagistică cerebrală (maximum de puncte din această categorie = 6)	
Hidrocefalie	1
Priză de contrast a meningelui bazal	2
Tuberculom	2
Infarct	1
Hiperdensitate bazilară înainte de administrarea substanței de contrast	2
Evidențierea tuberculozei în altă localizare (maximum de puncte din această categorie = 4)	
Semne de tuberculoză pulmonară activă = 2 p, miliară = 4 p	2/4
CT/RMN/ecografie cu semne de tuberculoză	2
BAAR identificați prin cultură în alt specimen decât LCR (ganglion, spută, urină, sânge)	4
Evidențierea M. tuberculosis prin tehnici moleculare într-un specimen din afara SNC	4

Diagnosticele alternative care trebuie excluse sunt în funcție de vârstă, status imun, regiunea geografică și includ: meningita bacteriană

piogenă, meningita criptococozică, meningita în sifilis, meningoencefalita virală, malaria cerebrală, meningita parazitară sau eozinofilică (*Angiostrongylus cantonensis, Gnathostoma spinigerum*, toxocaroza, cisticercoza), toxoplasmoza cerebrală, abcesul bacterian și cancere (limfomul).

Tuberculoamele și abcesele cerebrale:

Epidemiologie și patogenie. Tuberculoamele au originea în arii mici de necroză înconjurate de celule gigante epitelioide care se formează în cortex sau imediat sub cortex. Aceste leziuni se măresc progresiv și dau naștere unui nodul macroscopic, care nu se rupe în spațiul subarahnoidian. Microorganismele stimulează o reacție locală de hipersensibilitate cu edem și infiltrate de polimorfonucleare în țesutul cerebral adiacent. [76]. Ocazional aceste leziuni pot să determine necroză extensivă și să dea naștere abceselor tuberculoase, care reprezintă o colecție încapsulată de puroi ce conține bacili viabili, fără formare de granuloame. [77]. Tuberculoamele constau în noduli avasculari, fermi, alb-gri, neîncapsulați și cu o arie centrală de cazeificare. Adesea sunt înconjurați de leziuni satelite. Cele mai multe tuberculoame au între 2 și 40 mm diametru, deși au fost raportate și leziuni până la 8 cm. Localizarea frecventă este în lobii frontali la adulți și în cerebel la copii. [78]

Abcesele tuberculoase sunt diferite de tuberculoame din punct de vedere histologic, având puroi care conține M. tuberculosis în interiorul abcesului și un perete. Abcesele sunt de obicei solitare, cu dimensiuni mai mari decât tuberculoamele, lobulate și care progresează mai rapid. [79]

Aspect clinic. Tuberculoamele intracraniene apar la orice vârstă. În țările în curs de dezvoltare apar mai ales la copii și la tineri, în timp ce în țările dezvoltate apar mai frecvent la vârstnici. Simptomele sunt în raport cu localizarea intracerebrală a leziunilor (cefalee, vărsături, convulsii, deficite focale, sindrom cerebelos, paralizii de nervi cranieni), în asociere cu manifestările generale ale tuberculozei (febră/subfebră, scădere ponderală, transpirații). Deoarece copiii dezvoltă mai frecvent leziuni infratentoriale, ataxia este mai frecventă decât la adulți. Unele tuberculoame sunt silențioase clinic și există comunicări în care tuberculoamele cerebrale asimptomatice au fost diagnosticate când s-a realizat RMN cerebral la pacienți cu tuberculoză pulmonară. [80]

Diagnostic. CT și RMN cerebrale arată aspect de leziuni nodulare cu fixarea substanței de contrast în periferie și edem perilezional. Utilizarea RMN pentru diagnostic a arătat că leziunile infratentoriale sunt mai frecvente decât se credea. [81,82]. Spontan, tuberculoamele sunt leziuni izodense, uneori hipo- sau hiperdense, cu edem perilezional. Tuberculoamele pot să fie unice sau multiple și sunt mai frecvent localizate în lobii frontali și parietali, de obicei în ariile parasagitale. Aspectul pe CT este de leziune în țintă, cu calcificare centrală și fixarea substanței de contrast

în periferie. Aspectul RMN depinde dacă leziunea este necazeificată, cazeificată cu centrul solid sau cazeificată cu centrul lichid. Leziunile noncazeoase sunt hipointense în T1 și hiperintense în T2, după administrarea substanței de contrast fixând omogen substanța de contrast. Al doilea tip de tuberculoame sunt hipo- sau izointense în T1 și de asemenea în T2 și fixează substanța de contrast. Aceste tipuri de tuberculoame au un grad variabil de edem perilezional. Tuberculoamele cu lichefiere centrală apar central hipointense în T1 și hiperintense în T2, periferia hipointensă, semnificând capsula tuberculomului. [83]. Diferențierea de abcese bacteriene cu piogeni, toxoplasmoză sau tumori este dificilă fără biopsie.

BAAR sunt rareori găsiți în LCR la pacienții cu tuberculoame, față de cei cu meningită tuberculoasă, așa încât examenul țesutului obținut prin biopsie este important pentru confirmarea diagnosticului. Tehnicile stereotaxice au îmbunătățit siguranța biopsiei cerebrale. Cercetătorii indieni au raportat că tehnicile de imunohistochimie pentru detecția antigenelor de M. tuberculosis au fost mai sensibile decât bacteriologia sau tehnicile de biologie moleculară. [84]

b) Tuberculoza spinală

Cuprinde: tuberculoza vertebrală (Morbul Pott), arahnoidita (meningomieloradiculonevrita), tuberculoamele spinale (fără afectare osoasă) și meningita spinală.

Epidemiologie și patogenie:

1. *Tuberculoza vertebrală (Morbul Pott):* se estimează că tuberculoza vertebrală apare la <1% din pacienții cu tuberculoză, fiind cea mai importantă cauză de paraplegie în țările în curs de dezvoltare. Distrugerea vertebrală duce la colapsul vertebrelor afectate. Măduva spinării este comprimată de abcese retrofaringiene (în cazul afectării cervicale) sau abcese fuziforme în cazul afectării toracice și toracolombare. Deficitele neurologice pot să apară, de asemenea, din cauza invaziei durei de către un țesut de inflamație granulomatoasă, un disc intervertebral distrus sau o vertebră dislocată sau rareori din cauza unei insuficiențe în teritoriul arterei spinale anterioare. Afectarea neurologică poate să apară în orice stadiu al bolii, chiar și tardiv, când s-a produs o vindecare aparentă. Coloana vertebrală toracică este afectată în aproximativ 65% din cazuri, iar cea lombară, cervicală și toracolombară în 20%, 10% și respectiv 5%. [85]

2. *Tuberculoamele:* din studierea a 74 de cazuri de paraplegie tuberculoasă fără afectare osoasă Dastur a observat că tuberculoamele extradurale au apărut la 64%, în timp ce afectarea arahnoidiană fără afectarea durei și leziunile subdurale/extramedulare au apărut la aproximativ 8% din pacienți. [86]. Tuberculoamele canalului vertebral, indiferent că sunt intradurale sau extradurale, sunt rareori cauză de compresie medulară.

[87-89]. Tuberculoamele intramedulare sau mixte (intra- și extramedulare) sunt numite global tuberculoame medulare. Tuberculoamele extramedulare intradurale sunt cele mai rare. [90]. Tuberculoamele intramedulare sunt frecvent asociate cu tuberculoza pulmonară activă. [88,91]. În India incidența tuberculoamelor spinale intramedulare este de 1/175 de cazuri de tuberculoză spinală și 1/1 600 cazuri de tuberculoză a SNC. [91]

3. *Arahnoidita tuberculoasă* este o cauză relativ frecventă de mieloradiculopatie în țările cu endemie importantă de tuberculoză. Exsudatul inflamator înconjoară, dar nu infiltrează măduva și rădăcinile spinale, frecvent existând și afectare vasculară cu periarterita și ocluzia vaselor mici, structurile neuronale suferind din cauza compresiei sau a ischemiei. S-a sugerat că arahnoidita, tuberculoamele intradurale și complicațiile spinale ale meningitei tuberculoase ar putea fi numite „radiculomielită tuberculoasă". [92]. Radiculomielopatia poate să apară primar la nivelul meningelui, poate fi secundară extensiei unei meningite tuberculoase bazilare sau poate fi secundară unei osteite. Cele mai multe cazuri sunt secundare unei meningite tuberculoase intracraniene, frecvența cu care apare blocajul arahnoidian fiind între 7 și 42%. [93]. Arahnoidita tuberculoasă diferă de alte tipuri de arahnoidită prin faptul că implică măduva, meningele și rădăcinile nervoase.

4. *Meningita tuberculoasă spinală* este o formă particulară de meningită predominant spinală în care focarul Rich care se rupe este situat la nivel spinal și nu cerebral. [85]

Dastur și Wadia [94] au descris patru mecanisme majore care duc la afectarea măduvei spinării în cursul arahnoiditei:

- edem în periferia măduvei,
- mielomalacie ischemică datorată vasculitei sau ocluziei posttrombotice,
- infarct medular,
- tuberculoame.

Din punct de vedere histopatologic, se trece de la reacție granulomatoasă la inflamație cronică și în final la fibroză, cu atrofia măduvei în stadiu avansat de boală.

Aspect clinic. Tuberculoza vertebrală (boala Pott) se manifestă prin rahialgii, contractură musculară, deformarea coloanei vertebrale și abcese reci, care apar când infecția se extinde la țesuturile moi adiacente, dar fără să fie însoțite de febră sau alte semne de inflamație. Progresia tuberculozei vertebrale este lentă, durata bolii fiind variabilă de la câteva luni la câțiva ani. De obicei pacienții consultă medicul când durerile sunt importante sau când apar semne neurologice. Semnele constituționale ale tuberculozei sunt prezente la 20-30% din pacienți. Netratată boala duce la paraplegie sau la tetraplegie. Incidența deficitului neurologic în tuberculoza vertebrală variază între 23 și 76%. [95]

Aspectele clinice ale tuberculoamelor spinale nu sunt diferite de ale unei tumori extramedulare sau intramedulare, deși agravarea simptomatologiei poate îmbrăca uneori un aspect acut.

Meningita spinală în forma acută se manifestă cu febră, cefalee și durere la nivelul rădăcinilor nervoase spinale care iradiază, fiind însoțită de mielopatie. Forma cronică este de obicei localizată la câteva segmente și se manifestă ca o compresie progresivă a măduvei spinării, putând sugera o tumoră medulară. [85]

Distincția clinică între diferite forme de tuberculoză spinală manifestată cu parapareză este dificil de realizat în practică, acești pacienți având de obicei parapareză senzitivo-motorie acută sau subacută spastică, progresivă.

Diagnostic. Radiografia de coloană vertebrală este adecvată pentru demonstrarea distrucției corpurilor vertebrale. Alte tehnici, ca mielografia, CT, dar mai ales RMN, aduc informații importante nu numai despre nivelul compresiei, dar și despre gradul distrucției osoase existent și extinderea abceselor și a compresiei măduvei.

Toți pacienții cu tuberculoame cerebrale sau tuberculoză medulară trebuie evaluați pentru un eventual tratament chirurgical.

Un focar de tuberculoză în afara SNC trebuie căutat clinic, radiologic și prin biopsii sau examene de lichide biologice. Radiografia pulmonară este obligatorie în cadrul bilanțului acestor pacienți.

Tratamentul tuberculozei SNC

Spre deosebire de TBP, tratamentul pentru tuberculoza SNC nu este bine standardizat. Se începe cu o fază în care se folosesc cel puțin 3 antituberculoase, isoniazida, rifampicina și pirazinamida. Isoniazida pătrunde bine în LCR și este foarte activă. Rifampicina, deși nu pătrunde atât de bine în LCR (30% din concentrația plasmatică), joacă un rol extrem de important. În cazurile cu rezistență la rifampicină mortalitatea este mai mare. [97]. Nu este clar dacă pirazinamida îmbunătățește prognosticul, dar ea se absoarbe bine și atinge concentrații bune în LCR. Nu există date provenind din studii clinice privind necesitatea unui al patrulea antituberculos. Majoritatea autorităților recomandă însă adăugarea etambutolului sau a streptomicinei, care, deși nu pătrund bine în LCR prin meningele neinflamat, pătrund satisfăcător prin meningele inflamat. [98]. Fluorchinolonele ar putea reprezenta al patrulea antituberculos, dar datele privind farmacodinamia și mai ales toleranța în administrare prelungită sunt puține. [99]

Doza antituberculoaselor folosite este de obicei cea folosită în TBP. Dacă pentru isoniazidă concentrația în LCR cu doza standard este suficientă și nu sunt dovezi că o doză mai mare aduce beneficii, pentru rifampicină, care pătrunde mai puțin bine, o doză mai mare poate fi asociată cu o eradicare mai bună. [100]. Administrarea unor doze mai mari trebuie evaluată cu atenție, deoarece, spre deosebire de tuberculo-

za pulmonară, întreruperea tratamentului în meningita tuberculoasă este factor de prognostic nefavorabil. [101]. Totuși, un studiu a arătat că rifampicina în doze crescute (13 mg/kg corp), administrată injectabil în timpul primelor două săptămâni de tratament al pacienților cu meningită tuberculoasă, a dus la o scădere semnificativă a mortalității la 6 luni (35% comparativ cu 65%), fără a fi asociată cu o creștere a toxicității. [102]

Deși un review sistematic și meta-analiză a sugerat că o durată de tratament de 6 luni ar putea fi suficientă [103], cele mai multe autorități recomandă 12 luni de tratament. [104]. Dozele și durata administrării antituberculoaselor folosite cel mai frecvent în tratament sunt cuprinse în tabelul VI.

TABELUL VI Antituberculoase recomandate în tuberculoza SNC cauzată de M. tuberculosis susceptibil

Medicament	Doza zilnică la copil	Doza zilnică la adult	Durata (luni)
Isoniazidă	10-20 mg/kg corp (max 500)	300 mg	12
Rifampicină	10-20 mg/kg corp (max 600)	450 mg (<50 kg) 600 mg (>50 kg)	12
Pirazinamidă	30-50 mg/kg corp (max 2 g)	1,5 g (<50 kg) 2 g (>50 kg)	2
Etambutol	15-20 mg/kg corp (max 1 g)	15 mg/kg corp	2

Terapia cu corticoizi este recomandată în meningita tuberculoasă de peste 50 de ani, cu toată preocuparea că ar putea să scadă pătrunderea medicamentelor antituberculoase în LCR sau să determine reacții adverse. Un review sistematic Cochrane a șapte studii clinice randomizate care au inclus 1 140 de pacienți (cu 411 decese) a ajuns la concluzia că utilizarea corticoizilor îmbunătățește prognosticul în meningita tuberculoasă la copii și la adulți dacă nu sunt infectați cu HIV, în timp ce la aceștia din urmă beneficiul rămâne nesigur. [105]

Nu există date care să compare diferite regimuri, așa că sunt folosite dozele din studiile clinice publicate. Deși nu există studii controlate referitoare la utilizarea corticoizilor în tuberculoza spinală, foarte multe comunicări raportează efecte favorabile. [93]

Durata tratamentului este variabilă în funcție de răspuns. Specialiștii recomandă la adulți >14 ani dexametazonă 0,4 mg/kg corp/zi cu reducerea dozei în 6-8 săptămâni și la copii prednisolon 4 mg/kg corp/zi sau echivalentul dozei de 0,6 mg/kg corp/zi dexametazonă timp de 4 săptămâni, urmat de reducerea dozelor încă 4 săptămâni.

Tratamentul chirurgical este indicat în hidrocefalie.

O altă abordare de tratament în cazurile de tuberculoză focală de sistem nervos central cu reacție paradoxală de agravare în tipul terapiei

antituberculoase și neresponsivă la corticosteroizi este administrarea de antagoniști de TNF-α sau talidomidă. [33]

Cazuri clinice

Caz 1: Femeie, 68 de ani, prezintă un abces cu diametru 4-5 cm la nivelul regiunii antero-laterale a antebrațului drept, prezent de 3 luni, cu minimă inflamație și secreție seropurulentă. În urmă cu 2 luni s-a practicat o excizie cu drenaj, urmată de tratament cu cefalexin, fără examen microbiologic sau histopatologic. Leziunea a recidivat, iar ecografia efectuată arăta o arie hipoecogenă cu diametru de 5 cm, sugerând un abces. Pacienta nu a prezentat febră, nici traumatism la locul abcesului și nici alte manifestări clinice. Nu au existat antecedente de TBP sau TBEP.

La examenul clinic s-a constatat o arie indurată, discret eritematoasă, neregulată, cu secreție seropurulentă. Restul examenului clinic era în limite normale.

Testele biologice și radiografia toracică au fost în limite normale. Serologia HIV a fost negativă. RMN de antebraț a arătat o masă neomogenă în compartimentul postero-medial, măsurând 8 × 4 cm, localizată profund în fascia antero-brahială, implicând tendonul extensorului ulnar al carpului și tendonul extensorului degetelor. Abcesul era situat lângă cortexul ulnar, dar fără implicare musculară sau osoasă.

A fost efectuată o intervenție chirurgicală cu excizia și debridarea leziunii, iar examenul histopatologic a arătat o inflamație cronică granulomatoasă cu celule gigante multinucleate, dar fără microorganisme pe colorațiile Gram, PAS, Ziehl-Neelsen. PCR in situ a fost pozitiv pentru secvențe specifice pentru M. tuberculosis. Culturile pe mediile specifice au fost de asemenea pozitive pentru M. tuberculosis. Alte investigații pentru documentarea unei tuberculoze pulmonare au fost negative. Pacienta a primit tratament cu isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol 2 luni, urmate de isoniazidă și rifampicină până la durata totală de tratament de 9 luni, cu evoluție favorabilă.

Diagnostic: tenosinovită tuberculoasă antebraț drept.

Caz 2: Bărbat, 58 de ani, internat pentru icter febril. În urmă cu 9 luni pacientul a fost operat pentru o tumoră vezicală (carcinom noninvaziv cu celule tranziționale), după care au urmat mai multe instilații vezicale cu BCG. Prima instilație a fost efectuată la o lună după rezecție, urmată de alte 5 instilații efectuate săptămânal și alte 5 instilații lunare bine tolerate. La 2 zile după a 12-a instilație a prezentat febră 39°C, urmată de icter.

La internare prezenta febră 38,5°C, AV 104 bătăi/min, icter și hepatosplenomegalie.

Testele de laborator au arătat creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALT 2 N, fosfatază alcalină 2,4 N), bilirubină 7,6 mg/dl (bilirubină conjugată 7,3 g/dl), număr trombocite 108 000/mm^3, un sindrom biologic inflamator moderat, proteinurie >3 g/l, hipoalbuminemie 2,2 g/l, restul bilanțului biologic fiind normal. A fost început un tratament antibiotic empiric, cu spectru larg, dar

simptomatologia nu s-a modificat și colestaza s-a accentuat. CT abdominală a arătat hepatosplenomegalie fără alte modificări, în particular fără modificări la nivelul căilor biliare sau pancreasului. Radiografia pulmonară a fost normală. Markerii de hepatite virale (VHB, VHC) și hepatită autoimună au fost negativi. Nivelul alfa$_1$-antitripsinei, ceruloplasminei, cuprului seric, excreția urinară de cupru au fost normale, iar serologiile pentru CMV, HSV și HIV au fost negative. Nu au fost evidențiați BAAR la examenul microbiologic în spută, sânge și urină.

A fost practicată o biopsie hepatică și s-a început un tratament cu corticoizi, sub care febra și starea generală a pacientului s-au ameliorat în următoarele 7 zile. Rezultatul biopsiei hepatice a arătat granuloame noncazeoase sugerând o infecție cu mycobacterii, deși nu s-au evidențiat BAAR. În schimb, PCR in situ pentru *M. bovis* a fost pozitiv pe fragmentul de biopsie, confirmând o diseminare a mycobacteriilor din vaccinul BCG. A fost început un tratament antituberculos cu isoniazidă 300 mg/zi, rifampicină 600 mg/zi, etambutol 1 500 mg/zi și corticoterapie, oprită în 3 săptămâni. Starea clinică s-a ameliorat progresiv, precum și testele de laborator. Durata tratamentului antituberculos a fost de 6 luni.

Diagnostic: hepatită granulomatoasă cu M. bovis secundară instilațiilor vezicale cu BCG pentru cancer de vezică urinară.

Caz 3: Bărbat 29 de ani, în tratament de 2 luni cu isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol pentru TBP documentată microbiologic prin cultură, a fost internat pentru parestezii și tulburări de sensibilitate la nivelul membrelor inferioare, urmate de hipotonie musculară, care au dus la dificultate de deplasare.

La examenul fizic s-a constatat paralizie spastică la nivelul membrelor inferioare (mersul fiind imposibil și ortostatismul fiind posibil numai cu sprijin), reflex cutanat plantar în flexie bilateral, ROT vii, anestezie cu nivel la T12 și incontinență vezicală.

Examenul LCR este normal și serologia HIV negativă, CT cerebrală normală. Radiografia pulmonară a arătat modificări compatibile cu tuberculoza activă. RMN de coloana vertebrală lombară a arătat o masă tumorală intramedulară sugestivă pentru tuberculom la T8-T9, cu edem perilezional, fără semne de afectare vertebrală.

Deoarece M. tuberculosis izolat din leziunea pulmonară era susceptibil la toate antituberculoasele de primă linie și complianța pacientului la tratamentul corect administrat fusese adecvată, s-a continuat tratamentul antituberculos, înlocuindu-se însă etambutolul cu ciprofloxacin. S-au adăugat corticosteroizi (dexametazonă 24 mg/zi, 2 săptămâni), cu scăderea progresivă a dozelor în următoarele 6 săptămâni. La 4 săptămâni de la internare pacientul era capabil să meargă nesusținut și la 12 săptămâni nu prezenta nici o modificare. Isoniazida și rifampicina au fost continuate până la o durată totală de tratament de 12 luni. RMN de control a arătat rezoluția completă a leziunii medulare, cu excepția unui leziuni minime hipointense la nivel T8.

Diagnostic: tuberculom spinal (posibil sindrom inflamator de reconstrucție imună). Tuberculoză pulmonară.

Caz 4: Bărbat, 44 de ani, care era în tratament de 6 luni pentru o meningită tuberculoasă documentată bacteriologic (cultura pozitivă pentru M. tuberculosis, pentru care nu s-a efectuat testarea susceptibilității) a fost internat pentru parestezii la nivelul membrului inferior drept, dificultăți la mers și incontinență urinară. Inițial, sub tratament antituberculos cu hidrazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol și corticosteroizi, evoluția meningitei a fost favorabilă și după două luni tratamentul antituberculos a fost continuat cu hidrazidă și rifampicină, 3 zile pe săptămână (regim 3/7).

Examenul fizic la internare a evidențiat paraparezã spastică, reflex cutanat plantar în flexie bilateral și ROT vii bilateral, anestezie cu nivel T5-T7 pe dreapta și T4-T6 pe stânga și disfuncție a sfincterului urinar.

RMN de coloană vertebrală a arătat multiple leziuni intramedulare la T4, T5-T6, T8, T10 și T11, cu aspect de hipointensități cu hiperintensitate central în T2 și izointensitate în T1, sugerând tuberculoame multiple. În plus, se evidențiază osteodiscită la L5-S1, fără compromiterea canalului vertebral la acest nivel. Puncția lombară a evidențiat LCR xantocrom, cu 8 celule/ml și proteine 43,1 g/l. Serologia HIV este negativă și radiografia toracică normală.

Tratamentul a fost modificat cu isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și ciprofloxacin zilnic, asociat cu dexametazonă 24 mg/zi timp de 3 săptămâni, apoi 16 mg/zi. S-a administrat metilprednisolon 40 mg, intratecal, la 7 zile interval. Inițial pacientul a prezentat ameliorare, dar la două zile după a doua doză de metilprednisolon a acuzat rahialgii lombare iradiate bilateral, cu imposibilitatea de a merge și de a menține ortostatismul, cu hipoestezie sub T5. Nivelul proteinorahiei, care după prima doză scăzuse la 14,8 g/l, a crescut la 43 g/l. S-a evocat posibilitatea unei arahnoidite induse de corticosteroizi administrați intratecal și s-a oprit administrarea acestora. S-a continuat administrarea corticosteroizilor sistemic și a tratamentului antituberculos zilnic. La o lună după acest episod pacientul putea merge cu sprijin de o parte, avea hipoestezie sub L3, parestezii mult diminuate și moderată polakiurie. PL a arătat LCR cu 5,7 g/l proteinorahie. Corticosteroizii au fost opriți progresiv pe o durată de 16 săptămâni. După un an proteinorahia era 0,9 g/l, pacientul putea merge fără sprijin, prezenta o ușoară hipoestezie și moderată spasticitate, fără tulburări sfincteriene.

Diagnostic: meningită tuberculoasă. Spondilodiscită tuberculoasă L5-S1. Tuberculoame intramedulare multiple.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland.
2. Sharma S.K., Mohan A., Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004 Oct;120(4):316-53. PubMed PMID: 15520485. Epub 2004/11/03. eng.
3. Garcia-Rodriguez J.F., Alvarez-Diaz H., Lorenzo-Garcia M.V., Marino-Callejo A., Fernandez-Rial A., Sesma-Sanchez P., Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. Enferm Infect Microbiol Clin 2011 Aug-Sep;29(7):502-9. PubMed PMID: 21570159. Epub 2011/05/17. eng.
4. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P.A., Armstrong L.R., Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clin Infect Dis 2009 Nov 1;49(9):1350-7. PubMed PMID: 19793000. Epub 2009/10/02. eng.

5. Marica C., Didilescu M., Tănăsescu M., Popescu-Hagen M., Cioran N., Structure of extrapulmonary tuberculosis forms in Romania among 2007–2009. European Respiratory Society Congress Poster number 2704. Amsterdam, 2011.
6. NICE clinical guideline 117, Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011.
7. World Health Organization, Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. 2013, Geneva, Switzerland. Accessed from.
8. Mehta P.K., Raj A., Singh N., Khuller G.K., Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. FEMS immunology and medical microbiology 2012 Oct;66(1):20-36. PubMed PMID: 22574812.
9. Patel V.B., Singh R., Connolly C., Coovadia Y., Peer A.K., Parag P., et al, Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus and tuberculosis-endemic population. Am J Resp Crit Care Med 2010 Aug 15;182(4):569-77. PubMed PMID: 20442433. Pubmed Central PMCID: 2937246.
10. Kim S.H., Cho O.H., Park S.J., Lee E.M., Kim M.N., Lee S.O., et al, Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. Clin Infect Dis 2010 May 15;50(10):1349-58. PubMed PMID: 20380567.
11. Kim S.H., Chu K., Choi S.J., Song K.H., Kim H.B., Kim N.J., et al. Diagnosis of central nervous system tuberculosis by T-cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. CVI 2008 Sep;15(9):1356-62. PubMed PMID: 18632925. Pubmed Central PMCID: 2546678.
12. Liao M., Yang Q., Zhang J., Zhang M., Deng Q., Liu H., et al, Gamma interferon immunospot assay of pleural effusion mononuclear cells for diagnosis of tuberculous pleurisy. Clinical and vaccine immunology: CVI 2014 Mar;21(3):347-53. PubMed PMID: 24391138. Pubmed Central PMCID: 3957664.
13. Lee L.N., Chou C.H., Wang J.Y., Hsu H.L., Tsai T.H., Jan I.S., et al, Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculous pleurisy. Clinical microbiology and infection: the official publication of The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2009 Feb;15(2):173-9. PubMed PMID: 19154487.
14. Afrasiabian S., Mohsenpour B., Bagheri K.H., Sigari N., Aftabi K., Diagnostic value of serum adenosine deaminase level in pulmonary tuberculosis. Journal of Research in Medical Sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 2013 Mar;18(3):252-4. PubMed PMID: 23930125. PubMed Central PMCID: 3732909.
15. Xu H.B., Jiang R.H., Li L., Sha W., Xiao H.P., Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2010 Nov;14(11):1382-7. PubMed PMID: 20937176.
16. Liang Q.L., Shi H.Z., Wang K., Qin S.M., Qin X.J., Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Resp Med 2008 May;102(5):744-54. PubMed PMID: 18222681.
17. World Health Organization, Treatment of tuberculosis guidelines, 4th ed. 2010.
18. Sun H.Y., Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. Current opinion in infectious diseases. 2009 Aug;22(4):394-402. PubMed PMID: 19483618.
19. Lorent N., Sebatunzi O., Mukeshimana G., Van den Ende J., Clerinx J., Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: a prospective cohort study. PloS one. 2011;6(5):e19566. PubMed PMID: 21611117. Pubmed Central PMCID: 3097195.
20. Cheng V.C., Yam W.C., Woo P.C., Lau S.K., Hung I.F., Wong S.P., et al., Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: official publication of The European Society of Clinical Microbiology 2003 Oct;22(10):597-602. PubMed PMID: 14508660.

21. Carvalho A.C., De Iaco G., Saleri N., Pini A., Capone S., Manfrin M., et al, Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. Clin Infect Dis 2006 Mar 15;42(6):893-5. PubMed PMID: 16477577.
22. Geri G., Passeron A., Heym B., Arlet J.B., Pouchot J., Capron L., et al, Paradoxical reactions during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. Infection 2013 Apr;41(2):537-43. PubMed PMID: 23203899.
23. French M.A., Price P., Stone S.F., Immune restoration disease after antiretroviral therapy. Aids 2004 Aug 20;18(12):1615-27. PubMed PMID: 15280772.
24. Shelburne S.A., Montes M., Hamill R.J., Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother 2006 Feb;57(2):167-70. PubMed PMID: 16354748.
25. Colebunders R., John L., Huyst V., Kambugu A., Scano F., Lynen L., Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. Int J Tuberc Lung Dis 2006 Sep;10(9):946-53. PubMed PMID: 16964782.
26. Robertson J., Meier M., Wall J., Ying J., Fichtenbaum C.J., Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006 Jun 1;42(11):1639-46. PubMed PMID: 16652323.
27. Manabe Y.C., Campbell J.D., Sydnor E., Moore R.D., Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2007 Dec 1;46(4):456-62. PubMed PMID: 18077835.
28. Manosuthi W., Van Tieu H., Mankatitham W., Lueangniyomkul A., Ananworanich J., Avihingsanon A., et al, Clinical case definition and manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Aids 2009 Nov 27;23(18):2467-71. PubMed PMID: 19898217.
29. Haddow L.J., Moosa M.Y., Easterbrook P.J., Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Aids 2010 Jan 2;24(1):103-8. PubMed PMID: 19926965.
30. Eshun-Wilson I., Havers F., Nachega J.B., Prozesky H.W., Taljaard J.J., Zeier M.D., et al, Evaluation of paradoxical TB-associated IRIS with the use of standardized case definitions for resource-limited settings. Journal of The International Association of Physicians in AIDS Care 2010 Mar-Apr;9(2):104-8. PubMed PMID: 20160249. Pubmed Central PMCID: 3068527.
31. Leone S., Nicastri E., Giglio S., Narciso P., Ippolito G., Acone N., Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. International journal of infectious diseases. IJID: official publication of The International Society for Infectious Diseases 2010 Apr;14(4):e283-91. PubMed PMID: 19656712.
32. Bettelli E., Korn T., Oukka M., Kuchroo V.K., Induction and effector functions of T(H)17 cells. Nature 2008 Jun 19;453(7198):1051-7. PubMed PMID: 18563156.
33. Garg R.K., Malhotra H.S., Kumar N., Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. J Neurol Sci 2014 May 15;340(1-2):26-36. PubMed PMID: 24680563.
34. Shafiani S., Dinh C., Ertelt J.M., Moguche A.O., Siddiqui I., Smigiel K.S., et al, Pathogen-specific Treg cells expand early during mycobacterium tuberculosis infection but are later eliminated in response to Interleukin-12. Immunity 2013 Jun 27;38(6):1261-70. PubMed PMID: 23791647. Pubmed Central PMCID: 3827956.
35. Singh N., Novel immune regulatory pathways and their role in immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with invasive mycoses. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: official publication of The European Society of Clinical Microbiology 2008 Jun;27(6):403-8. PubMed PMID: 18214557. Pubmed Central PMCID: 2702776.
36. Blackmore T.K., Manning L., Taylor W.J., Wallis R.S., Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. Clin Infect Dis 2008 Nov 15;47(10):e83-5. PubMed PMID: 18840076.

37. Broady R., Levings M.K., Graft-versus-host disease: suppression by statins. Nat Med 2008 Nov;14(11):1155-6. PubMed PMID: 18989280.
38. Falagas M.E., Makris G.C., Matthaiou D.K., Rafailidis P.I., Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2008 Apr;61(4):774-85. PubMed PMID: 18263570.
39. Jensen P.A., Lambert L.A., Iademarco M.F., Ridzon R., Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005 Dec 30;54(RR-17):1-141. PubMed PMID: 16382216. Epub 2005/12/31. eng.
40. Tuberculosis 2007, From basic science to patient care, Chapter on extrapulmonary tuberculosis. In Palomino J., Leao S., Ritacco V. (eds.), 2007.
41. Light R.W., Update on tuberculous pleural effusion. Respirology 2010 Apr;15(3):451-8. PubMed PMID: 20345583. Epub 2010/03/30. eng.
42. Macri A., Moldovan O., Olar V., Hristea A., Leonte D., Paraschiv S., Ghid de diagnostic al tuberculozei. Matrix Rom, Bucureşti, 2006.
43. Gordon S., Mwandumba H., Chapter on respiratory tuberculosis. In Davies P., Barnes P., Gordon S. (eds.), Clinical tuberculosis, 4th ed. Hachette, London, UK, 2008.
44. Losi M., Bossink A., Codecasa L., Jafari C., Ernst M., Thijsen S., et al, Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. Eur Respir J 2007 Dec;30(6):1173-9. PubMed PMID: 17715165. Epub 2007/08/24. eng.
45. Porcel J.M., Vives M., Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. Med Sci Mon 2003 May;9(5):CR175-80. PubMed PMID: 12761453. Epub 2003/05/23. eng.
46. Fitzgerald D., Sterling T., Haas D., Mycobacterium tuberculosis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010.
47. Ormerod P., Chapter on non-respiratory tuberculosis. In Davies P., Barnes P. (eds.), Clinical Tuberculosis, 4th ed. Hachette, London, UK, 2008.
48. Fontanilla J.M., Barnes A., von Reyn C.F., Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. Clin Infect Dis 2011 Sep;53(6):555-62. PubMed PMID: 21865192. Epub 2011/08/26. eng.
49. Daley P., Thomas S., Pai M., Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2007 Nov;11(11):1166-76. PubMed PMID: 17958977. Epub 2007/10/26. eng.
50. Golden M.P., Vikram H.R., Extrapulmonary tuberculosis: an overview. Am Fam Physician 2005 Nov 1;72(9):1761-8. PubMed PMID: 16300038. Epub 2005/11/23. eng.
51. Delogu G., Zumbo A., Fadda G., Microbiological and immunological diagnosis of tuberculous spondylodiscitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012 Apr;16(Suppl. 2):73-8. PubMed PMID: 22655485. Epub 2012/06/05. eng.
52. Malaviya A.N., Kotwal P.P., Arthritis associated with tuberculosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003 Apr;17(2):319-43. PubMed PMID: 12787528. Epub 2003/06/06. eng.
53. Figueiredo A.A., Lucon A.M., Junior R.F., Srougi M., Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. Int J Urol 2008 Sep;15(9):827-32. PubMed PMID: 18637157. Epub 2008/07/19. eng.
54. Wise G.J., Shteynshlyuger A., An update on lower urinary tract tuberculosis. Curr Urol Rep 2008 Jul;9(4):305-13. PubMed PMID: 18765130. Epub 2008/09/04. eng.
55. Neonakis I.K., Spandidos D.A., Petinaki E., Female genital tuberculosis: a review. Scand J Infect Dis 2011 Aug;43(8):564-72. PubMed PMID: 21438789. Epub 2011/03/29. eng.
56. Klein T.A., Richmond J.A., Mishell D.R. Jr., Pelvic tuberculosis. Obstet Gynecol 1976 Jul;48(1):99-104. PubMed PMID: 819884. Epub 1976/07/01. eng.
57. Chong V.H., Lim K.S., Gastrointestinal tuberculosis. Singapore Med J 2009 Jun;50(6):638-45; quiz 46. PubMed PMID: 19551320. Epub 2009/06/25. eng.
58. Sharma M.P., Bhatia V., Abdominal tuberculosis. Indian J Med Res 2004 Oct;120(4):305-15. PubMed PMID: 15520484. Epub 2004/11/03. eng.

59. Hamer D.H., Gorbach S.L., Tuberculosis of the intestinal tract. In Felman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. (eds.), Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/ Diagnosis/Management, 6th ed., Vol. II. W.B. Saunders, Philadelphia,1998, p. 1622-4.
60. Lazarus A.A., Thilagar B., Abdominal tuberculosis. Dis Mon 2007 Jan;53(1):32-8. PubMed PMID: 17224321. Epub 2007/01/17. eng.
61. Rasheed S., Zinicola R., Watson D., Bajwa A., McDonald P.J., Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. Colorectal Dis 2007 Nov;9(9):773-83. PubMed PMID: 17868413. Epub 2007/09/18. eng.
62. Dinnes J., Deeks J., Kunst H., Gibson A., Cummins E., Waugh N., et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess 2007 Jan;11(3):1-196. PubMed PMID: 17266837. Epub 2007/02/03. eng.
63. Syed F.F., Mayosi B.M., A modern approach to tuberculous pericarditis. Prog Cardiovasc Dis 2007 Nov-Dec;50(3):218-36. PubMed PMID: 17976506. Epub 2007/11/03. eng.
64. Didilescu C., Tănăsescu M., Proportion and site distribution of extrarespiratory tuberculosis in 2007-2010 in Romania. Pneumologia 2012 Jan-Mar;61(1):10-4. PubMed PMID: 22545482. Epub 2012/05/02. Ponderea şi structura pe localizări a tuberculozei extrarespiratorii în perioada 2007-2010 în Romania. rum.
65. Mayosi B.M., Wiysonge C.S., Ntsekhe M., Volmink J.A., Gumedze F., Maartens G., et al, Clinical characteristics and initial management of patients with tuberculous pericarditis in the HIV era: the Investigation of the Management of Pericarditis in Africa (IMPI Africa) registry. BMC Infect Dis 2006;6:2. PubMed PMID: 16396690. Pubmed Central PMCID: 1352368. Epub 2006/01/07. eng.
66. Reuter H., Burgess L., van Vuuren W., Doubell A., Diagnosing tuberculous pericarditis. QJM 2006 Dec;99(12):827-39. PubMed PMID: 17121764. Epub 2006/11/24. eng.
67. Mayosi B.M., Burgess L.J., Doubell A.F., Tuberculous pericarditis. Circulation 2005 Dec 6;112(23):3608-16. PubMed PMID: 16330703. Epub 2005/12/07. eng.
68. Bravo F.G., Gotuzzo E., Cutaneous tuberculosis. Clin Dermatol 2007 Mar-Apr;25(2):173-80. PubMed PMID: 17350496. Epub 2007/03/14. eng.
69. Myers J.N., Miliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis. Dis Mon 2007 Jan;53(1):22-31. PubMed PMID: 17224320. Epub 2007/01/17. eng.
70. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., Mitra D.K., Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. Lancet Infect Dis 2005 Jul;5(7):415-30. PubMed PMID: 15978528. Epub 2005/06/28. eng.
71. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. Indian J Med Res 2012 May;135(5):703-30. PubMed PMID: 22771605. Pubmed Central PMCID: 3401706. Epub 2012/07/10. eng.
72. Thwaites G.E., Chau T.T., Stepniewska K., Phu N.H., Chuong L.V., Sinh D.X., et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002 Oct 26;360(9342):1287-92. PubMed PMID: 12414204. Epub 2002/11/05. eng.
73. Youssef F.G., Afifi S.A., Azab A.M., Wasfy M.M., Abdel-Aziz K.M., Parker T.M., et al,. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. Diagn Microbiol Infect Dis 2006 Aug;55(4):275-8. PubMed PMID: 16626906. Epub 2006/04/22. eng.
74. Hristea A., Olaru I.D., Băicuş C., Moroti R., Aramă V., Ion M., Clinical prediction rule for differentiating tuberculous from viral meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 2012 Jun;16(6):793-8. PubMed PMID: 22507645.
75. Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F., Torok M.E., Misra U.K., Prasad K., et al, Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis 2010 Nov;10(11):803-12. PubMed PMID: 20822958.
76. Shaharao V.B., Pawar M., Agarwal R., Bavdekar S.B., Intra-medullary tuberculoma occurring during treatment of tuberculous meningitis. Indian J Pediatr 2004 Jan;71(1):107-8. PubMed PMID: 14979397.

77. Kumar R., Pandey C.K., Bose N., Sahay S., Tuberculous brain abscess: clinical presentation, pathophysiology and treatment (in children). ChNS: official journal of The International Society for Pediatric Neurosurgery 2002 Apr;18(3-4):118-23. PubMed PMID: 11981617.
78. Ira S., Paradoxical appearance of intracranial tuberculoma in a child with tuberculous meningitis. J Tropical Pediatr 2005 Jun;51(3):191-3. PubMed PMID: 15855305.
79. Farrar D.J., Flanigan T.P., Gordon N.M., Gold R.L., Rich J.D., Tuberculous brain abscess in a patient with HIV infection: case report and review. Am J Med 1997 Mar;102(3):297-301. PubMed PMID: 9217600.
80. Muthukumar N., Sureshkumar V., Ramesh V.G., En plaque intradural extramedullary spinal tuberculoma and concurrent intracranial tuberculomas: paradoxical response to antituberculous therapy. Case report. J Neurosurg Spine 2007 Feb;6(2):169-73. PubMed PMID: 17330587.
81. Wasay M., Kheleani B.A., Moolani M.K., Zaheer J., Pui M., Hasan S., et al. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. Journal of Neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging 2003 Jul;13(3):240-7. PubMed PMID: 12889171.
82. du Plessis J., Andronikou S., Wieselthaler N., Theron S., George R., Mapukata A., CT features of tuberculous intracranial abscesses in children. Pediatr Radiol 2007 Feb;37(2):167-72. PubMed PMID: 17180367.
83. Jinkins J.R., Gupta R., Chang K.H., Rodriguez-Carbajal J., MR imaging of central nervous system tuberculosis. Radiol Clin N Am 1995 Jul;33(4):771-86. PubMed PMID: 7610244.
84. Sumi M.G., Mathai A., Sheela R., Radhakrishnan N.S., Radhakrishnan V.V., Indhulekshmy R., et al, Diagnostic utility of polymerase chain reaction and immunohistochemical techniques for the laboratory diagnosis of intracranial tuberculoma. Clin Neuropathol 2001 Jul-Aug;20(4):176-80. PubMed PMID: 11495007.
85. Garg R.K., Tuberculosis of the central nervous system. Postgrad Med J 1999 Mar;75(881):133-40. PubMed PMID: 10448488. Pubmed Central PMCID: 1741157.
86. Dastur H.M., Diagnosis and neurosurgical treatment of tuberculous disease of the CNS. Neurosurg Rev 1983;6(3):111-7. PubMed PMID: 6371589.
87. Mantzoros C.S., Brown P.D., Dembry L., Extraosseous epidural tuberculoma: case report and review. Clin Infect Dis 1993 Dec;17(6):1032-6. PubMed PMID: 8110926.
88. Mishra S.K., Mohanty S., Sinha A.K., Intramedullary spinal tuberculoma: a case report. Indian J Tuberc 2002 (49):225-7.
89. Makkar G., Srivastava A., Aggarwal A.K., Intradural extramedullary spinal tuberculoma-an uncommon entity. Indian J Radiol Imag 2003 (13):103-4.
90. Luo L., Pino J., An intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord in a non-HIV-infected patient: case report and review of the literature. Lung 2006 May-Jun;184(3):187-93. PubMed PMID: 16902844.
91. Devi B.I., Chandra S., Mongia S., Chandramouli B.A., Sastry K.V., Shankar S.K., Spinal intramedullary tuberculoma and abscess: a rare cause of paraparesis. Neurology India 2002 Dec;50(4):494-6. PubMed PMID: 12577105.
92. Freilich D., Swash M., Diagnosis and management of tuberculous paraplegia with special reference to tuberculous radiculomyelitis. J Neurolog Neurosurg Psychiat 1979 Jan;42(1):12-8. PubMed PMID: 762581. Pubmed Central PMCID: 490152.
93. Hristea A., Constantinescu R.V., Exergian F., Aramă V., Beşleagă M., Tănăsescu R., Paraplegia due to non-osseous spinal tuberculosis: report of three cases and review of the literature. International Journal of Infectious Diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases 2008 Jul;12(4):425-9. PubMed PMID: 18321747.
94. Wadia N.H., Dastur D.K., Spinal meningitides with radiculo-myelopathy. 1. Clinical and radiological features. Journal of Neurological sciences 1969 Mar-Apr;8(2):239-60. PubMed PMID: 5805757.
95. Garg R.K., Somvanshi D.S., Spinal tuberculosis: a review. J Spinal Cord Med 2011;34(5):440-54. PubMed PMID: 22118251. Pubmed Central PMCID: 3184481.

96. Chang K.H., Han M.H., Choi Y.W., Kim I.O., Han M.C., Kim C.W., Tuberculous arachnoiditis of the spine: findings on myelography, CT, and MR imaging. AJNR 1989 Nov-Dec;10(6):1255-62. PubMed PMID: 2512792.
97. Thwaites G.E., Lan N.T., Dung N.H., Quy H.T., Oanh D.T., Thoa N.T., et al, Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. J Infect Dis 2005 Jul 1;192(1):79-88. PubMed PMID: 15942897.
98. Donald P.R., Maher D., Maritz J.S., Qazi S., Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis 2006 Dec;10(12):1318-30. PubMed PMID: 17167947.
99. Alffenaar J.W., de Vries P.M., Luijckx G.J., van Soolingen D., van der Werf T.S., van Altena R., Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of moxifloxacin in a patient with tuberculous meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008 Jun;52(6):2293-5. PubMed PMID: 18362186. Pubmed Central PMCID: 2415813.
100. Diacon A.H., Patientia R.F., Venter A., van Helden P.D., Smith P.J., McIlleron H., et al, Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. Antimicrob Agents Chemother 2007 Aug;51(8):2994-6. PubMed PMID: 17517849. Pubmed Central PMCID: 1932511.
101. Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., Hoang T.Q., Do T.T., Nguyen T.C., et al, Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004 Oct 21;351(17):1741-51. PubMed PMID: 15496623.
102. Ruslami R., Ganiem A.R., Dian S., Apriani L., Achmad T.H., van der Ven A.J., et al, Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013 Jan;13(1):27-35. PubMed PMID: 23103177.
103. van Loenhout-Rooyackers J.H., Keyser A., Laheij R.J., Verbeek A.L., van der Meer J.W., Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? Int J Tuberc Lung Dis 2001 Nov;5(11):1028-35. PubMed PMID: 11716339.
104. Thwaites G., Fisher M., Hemingway C., Scott G., Solomon T., Innes J., British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect Dis 2009 Sep;59(3):167-87. PubMed PMID: 19643501. Epub 2009/08/01. eng.
105. Prasad K., Singh M.B., Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 (1):CD002244. PubMed PMID: 18254003.

INFECȚII CU MYCOBACTERII NONTUBERCULOASE

Lucian Paul Horea Negruțiu

Prezentare generală. Mycobacteriile sunt o familie de bacili mici, cu capete rotunjite, care se pot clasifica în 3 grupe principale, pe criterii clinico-diagnostice și terapeutice:

- Complexul *Mycobacterium tuberculosis,* care produce tuberculoza: *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti etc.*
- *M. leprae,* care produce boala Hansen sau lepra.
- *Mycobacterii nontuberculoase* (MNT/NTM), care produc boli pulmonare asemănătoare tuberculozei sau limfadenite, boli de piele sau infecții diseminate.

Mycobacteriile nontuberculoase au fost descrise în anul 1950 și denumite inițial „atipice". Sunt reprezentate de M. avium/intracellulare complex (MAC), M. kansasii, M. gordonae, M. genavense, M. haemophilum, M. malmoense, M. marinum, M. simiae, M. szulgai, M. xenopi.

Introducerea detecției acestor bacterii prin sistemul radiometric a dus în ultimii 20 de ani la progrese importante. Această metodă a permis distingerea *Mycobacterium tuberculosis* de alte mycobacterii. Creșterea frecvenței bolilor produse de mycobacteriile atipice a fost un imbold pentru dezvoltarea unor tehnici de laborator tot mai performante, în special pentru diagnosticul etiologic al MAC asociate cu infecția HIV.

Epidemiologie. Nu sunt ubicuitare, fiind răspândite în special în solurile umede, în mlaștini, pâraie sau estuarele unor fluvii. Se pare că infecția la om este consecutivă expunerii la anumite medii. Nu se evidențiază transmiteri interumane sau de la animal la om. În țările

industrializate incidența variază de la 1,0 la 1,8 cazuri la 100 000 de persoane.

MAC este asociat în proporție de >95% cu infecția cu HIV. Modul de transmitere se produce prin inhalație, ingestie sau inoculare a tractului respirator sau digestiv. Contactul intrafamilial sau contactul strâns cu persoane infectate cu MAC nu pare a crește riscul de infecție pe cale pulmonară.

Infecțiile cu MAC apar frecvent atunci când numărul de limfocite TCD4 scade sub 50 celule/mm^3. Incidența formei diseminate de MAC este de 20-40% la pacienții cu o imunodeficiență severă din SIDA, neaflați sub terapie HAART sau chemoprofilaxie.

Morbiditatea și mortalitatea sunt direct proporționale cu statusul imun al pacienților.

Patogenie. Mycobacteriile nontuberculoase sunt germeni obligatoriu aerobi, care pot fi identificați în sol, apă, legume și chiar la animale domestice sau în alimente din hrana zilnică. Bolile pulmonare produse de mycobacterii nontuberculoase (MNT) sunt mai frecvente la femei, post-menopauză. Se descriu forme rare, asociate cu fibroza chistică, cu deficite de $alfa_1$-antitripsină, cu sindromul Marfan, cu dischinezia ciliară primară, cu SIDA sau cu boli maligne. Incidența cazurilor are o distribuție geografică, frecvența cea mai mare părând a fi cu *M. kansasii.*

MNT sunt asociate la copiii imunocompetenți, în vârstă de 1-5 ani, cu o poliadenopatie, cel mai frecvent prezentă fiind adenopatia submandibulară. Imunitatea gazdei este un factor major limitativ al acestor infecții, dovedit de faptul că nivelul scăzut al LCD+ <100 celule/MI și vârstele mici ale copiilor sunt asociate cu o creștere a diseminării MNT. Unele citokine, de exemplu IL-1α și IL-6, accelerează multiplicarea extracelulară a germenului, prin reducerea gradientului de receptori de membrană pentru TNF-α. Alte citokine, de pildă IFN-γ și IL-2, au alte acțiuni. IL-2 inițiază proliferarea limfocitelor și activitatea citotoxică, suprareglând producția de IFN-γ.

La pacienții imunocompromiși, tractul intestinal reprezintă prima cale pentru propensiunea infecției cu MNT, urmată de infecția tractului respirator, ca a doua poartă de intrare. Limfocitele CD4, dar nu și limfocitele CD8 sau limfocitele γ sau δ+, sunt necesare pentru protecția gazdei contra MNT și pentru împiedicarea diseminării pe cale intestinală. Un răspuns imun anormal versus colonizarea MNT poate cauza invazia celulelor epiteliale gastrointestinale, urmată de diseminarea infecției. S-au descris, la copii, afectări pulmonare cu MNT, neasociate SIDA. În aceste cazuri, s-au semnalat deficiențe congenitale de legare a receptorilor celulari pentru IFN-γ, autozomal recesive *[Packer S.J., Cesario T., Williams J.H. jr.,*

Mycobacterium avis complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1998 Sep 1;109(5):389-393].

Copiii afectați prezentau o susceptibilitate aparent selectivă la infecțiile cu mycobacterii patogene (bacilul Calmette-Guérin sau MNT). Acest fapt subliniază importanța IFN-γ în controlul bolilor cu mycobacterii la om. Reconstrucția imună realizată de terapia HAART în SIDA reduce susceptibilitatea la infecția cu MNT.

MNT se asociază cu infecții pulmonare sau bronșiectazii la bătrânii care, se știe, au o imunitate redusă. În aceste cazuri se pare că oprirea voluntară a tusei chinuitoare duce la stagnarea secrețiilor care favorizează multiplicarea și diseminarea pulmonară a MNT.

Un tip particular de asemenea infecții este *sindromul Lady Windermere*. Acest sindrom a fost descris la femei în vârstă, cu sănătatea afectată de o cifoscolioză, însoțită de un infiltrat pulmonar al lobilor lingual și mijlociu. Boala este cauzată inițial de Mycobacterium avium complex (MAC) și apare de obicei după vârsta de 50 de ani, la femei de rasă albă sau la femei cu strămoși asiatici. Diagnosticul paraclinic se bazează pe două determinări:

- Examenul radiologic simplu sau CT, care evidențiază o opacitate în lobul pulmonar mijlociu drept sau în cel lingular.
- Cultura din spută sau din lavajul bronhoalveolar din care se izolează MAC.

Numele afecțiunii derivă dintr-o piesă scrisă de Oscar Wilde. Acest sindrom răspunde, de obicei, la terapia combinată cu rifampicină și etambutol, administrată pe o durată de cel puțin 12 luni.

Examen histolopatologic. În infecțiile cu MNT sunt prezente infiltrate masive intraalveolare și parenchimatoase, asociate cu prezența unor histiocite cu citoplasmă spumoasă sau cu infiltrate lichidiene proteiforme, neînsoțite, de obicei, de distrucții parenchimatoase masive sau de infiltrate limfoide sau granulomatoase.

Manifestări clinice. După cum s-a menționat deja, terenul imunodepresat favorizează o rată sporită a infecțiilor cu MNT. La pacienții cu SIDA, forma tipică a MNT este cea diseminată, multiorganică. În această situație, primele simptome sunt minimale și pot preceda o mycobacteriemie detectabilă, având o durată de câteva săptămâni. Simptomele din această perioadă sunt: febră, transpirații nocturne, scădere ponderală, astenie neuromusculară, diaree, dureri abdominale, crampe musculare, paloare anemică a tegumentelor sau mucoaselor. Se asociază limfadenopatia (periferică, paratraheală, retroperitoneală, paraaortică, identificabilă prin examene radiologice sau prin examen clinic). Manifestările localizate includ: limfadenite mezenterice, pneumonii interstițiale, pneumonite, peri-

cardite, osteomielite, abcese tegumentare sau la nivelul țesuturilor moi, ulcere genitale, infecții ale sistemului nervos central. Sindroamele localizate pot apărea ca manifestări ale sindromului de reconstrucție imună (IRIS) la cei cu SIDA, aflați sub terapie cu medicamente antiretrovirale.

Sindromul IRIS apare la pacienții cu SIDA, ca efect al administrării medicației ARV (antiretrovirale). Inițial caracterizat prin limfadenite focale însoțite de febră, IRIS se dezvoltă ca un sindrom inflamator sistemic, cu o simptomatologie ce nu poate fi diferențiată clinic de o formă activă de MNT. În IRIS, bacteriemia este absentă. Diagnosticul precis se pune pe baza examenelor de laborator.

Diagnostic de laborator. Confirmarea diagnosticului unei afecțiuni produse de MNT se face pe baza unui examen clinic complet, asociat cu izolarea mycobacteriei din culturi efectuate din sânge, ganglioni limfatici, LCR etc.

Pentru *examenul direct* trebuie citite cel puțin 300 de câmpuri microscopice. *Culturile* se fac pe *medii lichide (Bactec),* la rece sau prin MGIT (fluorescență), ori *Bact-Alert,* sau pe *medii solide:* Colestos, Löwenstein.

Adesea trebuie cuplate cele două metode. Rezultatele sunt considerate negative dacă nu cresc colonii microbiene timp de 6 săptămâni. Uneori, timpul de examinare, cu pozitivarea culturilor, a fost de 3 luni. Ținând seama de probabilitatea frecventă a unor simple colonizări, sunt necesare 3 prelevări pozitive pentru a fi siguri de diagnostic.

Anumite situații pentru efectuarea culturilor, redate în tabelul I, se referă la pacienții simptomatici cu leziuni pulmonare infiltrative, nodulare sau cavitare sau la cei la care, consecutiv examinării cu un scanner de înaltă rezoluție, s-au evidențiat dilatații bronșice multifocale sau noduli pulmonari multipli.

Alte determinări diagnostice se pot face prin culturi din scaun sau biopsii, la care se adaugă colorații speciale, sau prin examinările radiologice deja menționate.

Similar cu *M. tuberculosis,* multe din mycobacteriile nontuberculoase se pot fi detectate prin tehnici microscopice sau prin cultivare pe *mediul Löwenstein Jensen.*

Terapia și profilaxia infecției cu MNT. *Ghidurile terapeutice actuale propun o abordare diferențiată a terapiei profilactice sau curative a infecțiilor cu MNT, în funcție de o asociere morbidă sau nu cu starea de imunodeficiență a pacienților, în special a celor cu infecție cu HIV.*

TABELUL I Criterii de efectuare a examenelor bacteriologice în funcție de diverse situații

A. Dacă avem rezultatul a 3 culturi prelevate din spută sau din lavaj bronșic, practicate în timp de 12 luni și 1/3 din culturi au fost pozitive, dar la examenul direct - negative *sau* 2 culturi au fost pozitive și un examen direct a fost pozitiv (un examen direct pozitiv indică o încărcătură bacteriană mare: 5-10 000 bacili/ml)	**B.** Dacă este disponibil un singur lavaj bronșic, cu un prelevat ce a arătat un examen direct pozitiv cu: 2 (1-9 MNT/10 câmpuri) 3 (1-9 MNT/ câmp) *sau* notat cu 4 „cruci" (>10 MNT/câmp) *sau* - un număr de colonii pe un mediu solid >10 colonii per tub
C. Dacă rezultatele examinării sputei sau a LB nu permit un diagnostic sau nu poate fi exclusă o altă afecțiune, trebuie efectuate: *1.* o biopsie transbronșică sau pulmonară care demonstrează histopatologic o MNT *sau* *2.* o biopsie care prezintă caracteristicile histopatologice ale infecției cu MAC (inflamație granulomatoasă și/sau prezența de BAAR), asociată cu mai multe rezultate pozitive pentru MNT, chiar și în număr mai redus, obținute din spută sau LB	

Abrevieri:
MNT: mycobacterie nontuberculoasă
BAAR: bacil acido-alcoolo-rezistent
LB: lavaj bronșic

Reprodus după *ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, Griffith D.E., chairman, Diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416.*

Indicații pentru profilaxia primară

Adolescenții și adulții infectați cu HIV trebuie să urmeze o profilaxie medicamentoasă anti-MNT, atunci când nivelul plasmatic de limfocite CD4 este sub 50 celule/mm^3. Se preferă ca medicație administrată profilactic la acest tip de pacienți – *Azitromicina* și *Claritromicina*. Combinația terapeutică profilactică *Claritromicină* + *Rifabutin* nu s-a dovedit mai eficace decât administrarea numai a Claritromicinei, care limitează și apariția efectelor adverse medicamentoase. Deși combinarea *Azitromicinei* cu *Rifabutin* este foarte eficace experimental, în toate ghidurile terapeutice recente această combinație *nu este recomandată pentru prevenția infecției cu MNT la cei cu SIDA.*

Se știe că *Azitromicina* și *Claritromicina* conferă o bună protecție contra infecțiilor bacteriene respiratorii. La pacienții care nu tolerează

Azitromicina sau Claritromicina, *Rifabutin* este cea mai bună alternativă profilactică pentru infecțiile cu MNT, dar nu în cazurile de SIDA. După ce a fost inițiată profilaxia pentru diseminarea infecției cu MNT, pacienții trebuie monitorizați prin efectuarea de hemoculturi repetate. Trebuie exclusă terapia cu Rifabutin pentru prevenirea unei infecții tuberculoase, din cauza instalării relativ rapide a rezistenței bacilului Koch. Prezența MNT în tractul respirator sau gastrointestinal poate prezice o diseminare a infecției cu MNT, dar nu sunt date care să demonstreze eficacitatea profilactică a celor 4 medicamente menționate mai sus sau a altora la pacienții asimptomatici, dar purtători de MNT.

Profilaxia primară discontinuă

Se poate practica la adulții sau adolescenții HIV+ care răspund la HAART prin creșterea nivelului plasmatic al limfocitelor CD4 (LCD4) de peste 100 celule/mm^3, pe o perioadă de cel puțin 3 luni. Profilaxia primară a acestor pacienți care îndeplinesc criteriile menționate mai sus se recomandă din rațiuni practice: reducerea cantității de medicamente, a riscului potențial toxic al acestora, al interacțiunilor medicamentoase dăunătoare pacientului sau pentru evitarea selectării de tulpini virale rezistente și, nu în ultimă analiză, pentru reducerea costurilor. Profilaxia primară discontinuă la acest tip de pacienți se face prin reintroducerea terapiei antibiotice atunci când nivelul LCD4 scade sub 50 celule/mm^3.

Terapia MNT

Inițierea terapiei bolii cu MNT constă în administrarea asociată a două sau mai multe medicamente antimycobacteriene, cu scopul de a preveni sau întârzia instalarea rezistenței. [Tabelul II]

Nu există un paralelism între eficacitatea clinică in vitro a antibioticelor, cu excepția combinațiilor terapeutice:

– MAC și Claritromicină;

– M. kansasii și Rifampicină.

Claritromicina este preferată ca prim agent, pentru că tratamentul cu acest antibiotic se soldează cu un clearance mai rapid al MAC din sânge.

Azitromicina poate substitui Claritromicina în situația în care există intoleranță la ultima. Este recomandabilă testarea izolatelor de MAC obținute de la pacienți pentru determinarea susceptibilității față de aceste antibiotice.

Etambutolul se recomandă ca a doua variantă terapeutică. Unii clinicieni adaugă un al treilea medicament: *Rifabutinul.*

Unele studii randomizate arată că adăugarea Rifabutinului la combinația cu *Etambutol* și *Claritromicină* prelungește rata de supraviețuire a pacienților, iar două trialuri clinice, randomizate demonstrează reducerea emergenței rezistenței la aceste antibiotice la pacienții cu SIDA asociată cu o boală MNT diseminată.

La pacienții cu infecție MNT neasociată HIV, se pot adăuga și alte medicamente: *Amikacină* sau *Streptomicină*, ori *Levofloxacin* sau *Moxifloxacin*.

TABELUL II Sensibilitatea MNT la antibiotice

Antibiotice	M. kansasii	M. avium	M. xenopi	M. marinum
Isoniazidă	++++	0	0	0
Rifampicină	++++	+	+	++
Rifabutin	+++	++	+	++
Clofazimină		++		
Etambutol	++++	++		
Claritromicină	++	++++	++	++
Azitromicină	++	++++		++
Amikacină/ Tobramicină	+++	++		
Moxifloxacin	+++	+	++	
Sulfametoxazol				+
Linezolid		0	++	++
Cefoxitină				
Imipenem				
Doxiciclină/ Minociclină				++
Tigecyclină	0	0	0	0

M.: Mycobacterium; **++++**: eficace și recomandată; **+++**: activă la om; **++**: activă la animal; **+**: activă in vitro; **0**: inactivă

Managementul eșecului terapeutic

Eșecul terapiei este definit prin absența răspunsului clinic și persistența mycobacteriemiei după 4-8 săptămâni de tratament. În acest caz, se recomandă repetarea testelor de sensibilitate la *Claritromicină* sau *Azitromicină* la pacienții cu recăderi apărute după un răspuns inițial bun. Din cauză că numărul medicamentelor eficace pe MNT este limitat, susceptibilitatea, testată din nou, trebuie folosită pentru construcția unui nou regim combinat. Acest nou regim terapeutic trebuie să conțină cel puțin două noi medicamente, neutilizate anterior, la care MNT să fie acum sensibil. Medicamentele disponibile în această situație se vor alege dintre următoarele: *Etambutol, Rifabutin, Amikacină* sau o fluorochinolonă (*Moxifloxacin, Ciprofloxacin* sau *Levofloxacin*). Datele cumulate din tratamentul unor pacienți infectați cu MNT, dar ***nu*** și cu HIV, demonstrează că trebuie considerată administrarea *Amikacinei* sau a *Streptomicinei* numai *pe cale injectabilă*. ***Clofazimina nu trebuie utilizată,*** pentru că studii randomizate au demonstrat clar totala lipsă de eficacitate a acesteia, uneori aso-

ciată cu decesul pacienților. *[Gordin F.M., Sullam P.M., Shafran S.D., et al, A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. Clin Infect Dis 1999 May;28(5):1080-1085].*

Utilizarea unei a doua linii de terapie, de tipul: *Etionamidă, Tiacetazonă, Cicloserină,* administrate în combinație cu *Azitromicină* sau *Claritromicină,* ca terapie de salvare, pare anecdotică. În situația unei coinfecții cu HIV, optimizarea terapiei HAART, ca terapie de salvare, este necesară.

Terapia adjuvantă utilizată în bolile produse de MNT, de tipul imunomodulatorilor, nu este încă validă clinic.

Prevenirea recurențelor

Când se începe profilaxia secundară? Adulții și adolescenții cu infecție MNT diseminată trebuie să continue profilaxia secundară (menținerea cronică a terapiei), în afară de cazul apariției unui sindrom de reconstrucție imună (IRIS), datorat ART.

Când se oprește profilaxia secundară? Dacă după derularea unei serii complete de terapie, mai lungă sau egală cu 12 luni, pacienții cu risc redus de recurență a MNT rămân asimptomatici și dacă aceștia prezintă o creștere susținută, de peste 6 luni, a nivelului de LCD4 >100 celule/mm^3, asociată cu absența simptomatologiei de MNT, pare rezonabil să se facă o suspendare temporară a terapiei. Profilaxia secundară ar putea fi reintrodusă dacă nivelul seric al LCD4 scade din nou <100 celule/mm^3.

Chemoprofilaxia MNT pe timpul sarcinii

Chemoprofilaxia pentru infecția cu MNT a gravidei sau a adolescentului este similară cu cea a unei femei nongravide. Deoarece *Claritromicina* se asociază cu un risc malformativ crescut pentru făt, acest medicament ***nu se recomandă pentru prima linie profilactic-terapeutică a MNT în cursul sarcinii.***

Azitromicina poate fi prescrisă în sarcină. Pentru profilaxia secundară (menținerea terapiei cronice), combinația de preferat este *Azitromicină + Etambutol*. Pe baza studiilor efectuate pe animale, se preferă Azitromicina Claritromicinei, ca un al doilea agent pentru *combinarea cu Etambutolul,* în terapia bolii cu MNT. Folosirea *Etambutolului minimalizează interacțiunile medicamentoase și riscul fetal din timpul sarcinii.*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Dieudonne A., Steele R.W., and all, Atypical Mycobacterial Infections.
2. Medscape; Update 2015 Jan 15.
3. Tortoli E., Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Cin Microbiol Rev 2003 Apr;16(2):319-54. PMC 15139.
4. Centers of Disease Control and Prevention (CDC), "Tatoo-associated nontuberculous mycobacterial skin infections - multiple states, 2011-2012". CDC - Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 61(33):635-6. PMID 22914227.

5. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott Barbara, et al, American Thoracic Society Guidelines: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(4):367-417. PMID 17277290. doi: 10.1164/rrcm.200604-571st.
6. New BTS Guideline has been published in 2017, https://www.brit-thoracic.org.uk/standars-of-care/guidelines/bts-guidelines-for-non-tuberculous-mycobacteria.
7. Benson C.A., Williams P.L., Cohn D.L., et al, Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. J Infect Dis 2000 Apr;181(4):1289-1297.
8. Gordin F.M., Cohn D.L., Sullam P.M., Schoenfelder J.R., Wynne B.A., Horsburgh C.R. jr., Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation. J Infect Dis 1997 Jul;176(1):126-132.
9. Dworkin M.S., Hanson D.L., Kaplan J.E., Jones J.L., Ward J.W., Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above profilaxis thresholds. J Infect Dis 2000 Aug;182(2):611-615.
10. El-Sadr W.M., Burman W.J., Grant L.B., et al, Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med 2000 Apr 13;342(15):1085-1092.
11. AIDS info, Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease. Last Updated: May 7 2013. Last Reviewed Jun 14 2017.
12. Phillips P., Bonner S., Gataric N., et al, Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005 Nov 15;41(10):1483-1497.
13. Chaisson R.E., Moore R.D., Richman D.D., Keruly L., Creagh T., Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex infections in patients treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. Am Rev Respir Dis 1992 Aug;146(2):285-289.
14. Cohn D.L., Fisher E.J., Peng G.T., et al, A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Clin Infect Dis 1999 Jul;29(1):125-133.
15. Pierce M., Crampton S., Henry D., et al, A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1996 Aug 8;335(6):384-391.
16. Ward T.T., Rimland D., Kauffman C., Huycke M., Evans T.G., Heifest L., Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. Clin Infect Dis 1998 Nov;27(5):1278-1285.
17. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2016.
18. Chiu J., Nussbaum J., Bozzette S., et al, Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infections in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. California Collaborative Treatment Group. Ann Intern Med 1990 Sep 1;113(5):358-361.
19. Kemper C.A., Meng T.C., Nussbaum J., et al, Treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Collaborative Treatment Group. Ann Intern Med 1992 Mar 15;116(6):466-472.
20. Andrejak C., Lescure F.X., Schmit J.L., Jounieux V., Diagnostic et traitement des mycobactérioses atipiques d'expression respiratoire. Rev Mal Respir 2011;28:1293-1309.
21. Einarson A., Phillips E., Mawji F., et al, A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am J Perinatol 1998;15(9):523-525.

CNI
CORESI
Tipărit la C.N.I. „CORESI" S.A.
SUCURSALA IMPRIMERIA „ARDEALUL" CLUJ
Sub comanda nr. 180088/2018